

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM FARMÁCIA CLÍNICA,  
ESPECIALIDADE CARDIOPULMONAR

TESEU CAVALCANTE

**O USO CRÔNICO DA AMIODARONA, SEU MANEJO CLÍNICO E  
AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO**

BRASÍLIA – DF

2021

TESEU CAVALCANTE

**O USO CRÔNICO DA AMIODARONA, SEU MANEJO CLÍNICO E  
AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO**

Trabalho apresentado como  
requisito para conclusão do Programa de  
Residência Multiprofissional em Saúde do  
Hospital Universitário de Brasília da  
Universidade de Brasília

Orientador (a): Profa. Emília Vitória da  
Silva.

BRASÍLIA

2021

**Teseu Cavalcante**

**O USO CRÔNICO DA AMIODARONA, SEU MANEJO CLÍNICO E  
AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO**

Artigo apresentado à Banca examinadora do Hospital Universitário de Brasília como exigência para obtenção do grau de pós-graduado em farmácia sob a orientação da Professora Emília Vitória da Silva.

Aprovado pelos membros da banca examinadora em 22/02/2021, com menção MM (médio).

**Banca Examinadora:**

Presidente: Prof. Dra. Emília Vitória da Silva

Universidade de Brasília

Integrante: Prof. Dr. Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira

Hospital universitário de Brasília

Integrante: Prof. Dra. Débora Farage Knupp dos Santos

Hospital universitário de Brasília

Dedico o presente trabalho à minha família, pai, mãe e minha companheira,  
Crystine Joranhezon Rodrigues.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Ingrid Ferreira Metzger pelo apoio durante o período de residência, possibilitando que eu crescesse muito como profissional durante minha estadia no Hospital Universitário de Brasília.

À professora Emília Vitória da Silva que, na função de orientadora, me municiou com conselhos e informações valiosas feição do presente trabalho.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de residência, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto positivo na minha formação acadêmica.

Ao doutor Luís Pereira dos Santos pela sua oportuna visão e auxílio na construção e revisão desta obra.

*“O maior erro que um homem pode cometer é sacrificar a sua saúde a qualquer outra vantagem.” (Arthur Schopenhauer)*

## **RESUMO**

Este trabalho revisa as características do medicamento amiodarona, suas indicações clínicas e reações adversas mais importantes, conforme os órgãos afetados, de forma a sedimentar e atualizar as informações relevantes para o emprego do medicamento. Adicionalmente, abordam-se revisões recentes sobre o manejo da amiodarona em pacientes crônicos. São avaliados os respectivos protocolos clínicos a fim de identificar um melhor protocolo aplicável à realidade do Hospital Universitário Brasília. A amiodarona é usada para tratar arritmias cardíacas, incluindo casos sintomáticos de fibrilação atrial. Em razão da utilização do medicamento por longo prazo, são criados protocolos clínicos para guiar os profissionais de saúde no acompanhamento de pacientes que utilizem cronicamente essa substância visto que sua ação e toxicidade são complexas e envolvem diferentes sistemas orgânicos por causa das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas singulares relativas à molécula.

**Palavras-chaves:** Amiodarona; Arritmias; Revisão; Protocolos; Guias.

## **ABSTRACT**

This paper reviews the characteristics of the drug amiodarone, its clinical indications and most important adverse reactions, according to the organs affected, in order to sediment and update the relevant information for the use of the drug. Additionally, recent reviews on the management of amiodarone in chronic patients are addressed. The respective clinical protocols are evaluated in order to identify a better protocol applicable to the reality of Hospital Universitário de Brasília. Amiodarone is used to treat cardiac arrhythmias, including symptomatic cases of atrial fibrillation. Because of the long-term use of the drug, clinical protocols are created to guide health professionals in the follow-up of patients who chronically use this substance since its action and toxicity are complex and involve different organ systems because of the unique pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics related to the molecule.

**Keywords:** Amiodarone; Arrhythmias; Review; Protocols; Guides.



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1.....	Página 32
Figura 2.....	Página 45
Figura 3.....	Página 51

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1.....	Página 44
Tabela 2.....	Página 46

## LISTA DE SIGLAS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research &amp; Evaluation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIH	<i>Amiodarone-induced hypothyroidism</i>
AIT	<i>Amiodarone induced thyrotoxicosis</i>
ALT	Alanina aminotranferase
ARV	Arritmia ventricular
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AV	Atrioventricular
AVID	<i>Antiarrhythmics Versus Implantable Desfibrillator</i>
CAMIAT	<i>Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial</i>
CASH	<i>Cardiac Arrest Study – Hamburg</i>
CASt	<i>Cardiac arrhythmia supression trial</i>
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CHF-STAT	<i>Veterans Affairs Survival of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure</i>
CYP	Citocromo P450
DEA	<i>Desethylamiodarone</i>
ECG	Eletrocardiograma
EMIAT	<i>European Amiodarone Myocardial Infarction - Trial</i>
FA	Fibrilação atrial
FV	fibrilações ventriculares
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Protocolo clínico
PA	Potencial de ação

Pg-P	Glicoproteína-P
RAM	Reações adversas ao medicamento
SCD	<i>Sudden Cardiac Death</i>
SCD-HEFT	<i>Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial</i>
SD	<i>Sudden death</i>
SWORd	<i>Survival with oral D-sotalol</i>
SWpW	Síndrome de Wolff-Parkinson White
T4	Tiroxina
T3	Tri-iodotironina
TFT	<i>Thyroid function tests</i>
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TSH	Hormônio tireoestimulante/tireotropina
TV	Taquicardias ventriculares
VT	<i>Ventricular tachycardia</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2. CAPÍTULO 1 – Caracterização e uso da amiodarona.....</b>	<b>20</b>
2.1. Características químicas da amiodarona.....	20
2.2. Características farmacocinéticas da amiodarona.....	20
2.3. Características farmacodinâmica da amiodarona.....	22
2.4. Indicações clínicas da amiodarona.....	24
<b>3. CAPÍTULO 2 – Toxicidades e interações medicamentosas.....</b>	<b>28</b>
3.1. Tireoide.....	30
3.2. Pulmões.....	33
3.3. Pele.....	34
3.4. Fígado.....	35
3.5. Olhos.....	35
3.6. Outras reações.....	37
3.7. Interações medicamentosas.....	37
<b>4. CAPÍTULO 3 – Avaliação de protocolos de monitoramento do uso de amiodarona utilizando instrumento AGREE II.....</b>	<b>41</b>
4.1. Metodologia.....	41
4.1.1. Identificação e seleção dos protocolos.....	41
4.1.2. Instrumento de avaliação dos protocolos.....	41
4.1.3. Extração dos dados, gerenciamento e avaliação.....	42
4.2. Resultados e Discussão.....	43
4.2.1. Características Gerais dos Protocolos.....	43
4.2.2. Avaliação da qualidade dos protocolos: avaliação geral.....	45
4.2.3. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 1 - escopo e finalidade.....	46
4.2.4. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 2 - envolvimento das partes interessadas.....	47
4.2.5. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 3 - rigor do desenvolvimento.....	48
4.2.6. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 4 - clareza da apresentação.....	49
4.2.7. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 5 – aplicabilidade.....	49

4.2.8. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 6 - independência editorial	50
4.2.9. Avaliação da qualidade dos protocolos: comparação internacional.....	50
4.2.10. Grau de recomendação e nível de evidência baseados nos protocolos clínicos	51
4.3. Perspectivas e possibilidades.....	52
5. CONCLUSÃO.....	54
6. Referências.....	55
7. ANEXO I: Instrumento de orientação de paciente em uso crônico de amiodarona.....	61
8. ANEXO II: Instrumento de monitoramento de pacientes em uso crônico de amiodarona.....	62

## 1. INTRODUÇÃO

A prática do tratamento farmacológico das arritmias cardíacas com o uso de antiarrítmicos é anterior ao advento da eletrocardiografia de superfície, e ainda mais à compreensão da eletrofisiologia do potencial de ação cardíaco em regiões específicas do coração e das principais correntes iônicas envolvidas. (NASCIMENTO, 2018).

Os primeiros trinta anos após o fim da Segunda Guerra Mundial assistiram ao nascimento da eletrofisiologia moderna, com a descoberta dos mecanismos responsáveis pela reentrada, automaticidade e atividade de deflagração. O desenvolvimento de técnicas eletrofisiológicas permitiu o registro do PA (potencial de ação), a braçadeira de tensão com registro específico das propriedades do canal iônico, o registro do PA no seu feixe em animais e em humanos. (NASCIMENTO, 2018). (GIFFONI, 2010).

Além disso, o desenvolvimento da técnica do *patch clamp* para estudar canais isolados e a aplicação de estimulação elétrica programada para iniciar e terminar arritmias foram essenciais para a descoberta dos mecanismos das arritmias cardíacas. Todo esse arcabouço contribuiu para o entendimento inicial dessa classe de medicamentos. (NASCIMENTO, 2018).

Pode-se também mencionar o uso de monitores cardíacos portáteis que registram o eletrocardiograma (ECG) continuamente por 24 horas, o que ajudou no diagnóstico e acompanhamento. Além disso, a adoção da classificação proposta por Lown e Wolf, publicada em *Circulation* em 1971, trouxe o conceito de que as despolarizações ventriculares prematuras eram um prenúncio de taquicardia ventricular (VT, do inglês *ventricular tachycardia*) e, quanto maior o número destas, maior o risco de morte súbita (SD, do inglês *sudden death*). Associada a esse conceito estava a hipótese de que a supressão ou redução substancial dessas despolarizações ventriculares prematuras associadas à isquemia cardíaca poderia reduzir a incidência de arritmias fatais. Assim, a compreensão dos efeitos das drogas e as tentativas de classificá-las foram de suma importância nos anos 70. (NASCIMENTO, 2018).

Em 1974, o primeiro artigo é publicado no *American Journal of Cardiology* por um grupo de cardiologistas do Hospital Ramos Mejia de Buenos Aires, encabeçado por Mauricio Rosenbaum, mostrando as primeiras observações dos efeitos antiarrítmicos da amiodarona, o princípio ativo dos extratos de Khela, em pacientes com síndrome de Wolff-

*Parkinson-White* (SWpW) e depois, em 1976, mencionando sua eficácia em várias formas de arritmias supraventriculares e ventriculares. (ROSENBAUM, 1974).

Uma série de ensaios multicêntricos, incluindo o Ensaio de Supressão da Arritmia Cardíaca (CAST) com 4 grupos (placebo, flecainida, encainida e moricizina), examinou a hipótese de que a supressão da ectopia ventricular assintomática, após enfarte do miocárdio, poderia reduzir a incidência de SD nessa população. Entretanto, a mortalidade foi 3,6 vezes maior no grupo tratado com drogas *Vaughan-Williams* I-C do que no grupo placebo, o que abalou a confiança da comunidade médica nos medicamentos antiarrítmicos. (NASCIMENTO, 2018).

Tais descobertas trouxeram duas consequências: primeira, a formação de um grupo de trabalho pela Sociedade Europeia de Cardiologia, que ficou conhecido como "Gambito Siciliano", para repensar a classificação de drogas antiarrítmicas; e segunda, uma propaganda a favor do uso de drogas classe III (prolongamento da repolarização cardíaca e do período refratário) como tentativa de prevenção/tratamento de arritmias ventriculares (ARV). (RODEN, 2000).

Um dos medicamentos selecionados para testes foi o D-sotalol (puro efeito classe III; sem efeito betabloqueador do isômero L-sotalol). Houve o ensaio clínico de título "Sobrevivência com D-sotalol oral" (SWoRd) em 1995, mas com decepcionantes desfechos de superior mortalidade no grupo tratado em comparação com o grupo placebo. (WALDO, 1995).

Outra possibilidade de tratamento de arritmias foi divisada e estudada ainda na década de 80 de 90 do século passado, a saber, o uso cardiodesfibriladores implantáveis (CDI). O estudo CASH (Cardiac Arrest Study - Hamburg), de 1987, fez um acompanhamento de pacientes por em torno de seis anos e comparou o CDI com diversos antiarrítmicos. Os resultados endossaram o uso do dispositivo em detrimento do tratamento farmacológico. (KUCK, 2000).

Ademais, a amiodarona, um dos antiarrítmicos mais utilizados, mesmo tendo uma importante efetividade em pacientes com taquiarritmias, com o tempo, descobriu-se que tem uma predisposição a causar diversas reações adversas ao medicamento (RAM). (TAVARES, 2015).

E tal perfil se configurou em suspensão dos medicamentos nos estudos CHF - STAT (*Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*), EMIAT (*European Amiodarone Myocardial Infarction - Trial*) e CAMIAT



(*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial*) por conta de tais reações, havendo suspensão do uso da amiodarona em 27 %, 40 % e 42% dos pacientes em cada um dos três ensaios clínicos, respectivamente. (NASCIMENTO, 2018).

Por outro lado, o emprego de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI ) tem estudos importantes demonstrando seus benefícios e efetividade acima de drogas antiarrítmicas, inclusive a amiodarona, como: CASH, MADIT (*Multicenter Automatic Desfibrillator Implantation Trial*) e AVID (*Antiarrhythmics Versus Implantable Desfibrillator*), os quais trazem dados nesse sentido. (KEDIA, 2012).

Esses estudos demonstraram uma efetividade em interrupções de taquicardias ventriculares (TV) sustentadas e de fibrilações ventriculares (FV) e inclusive com redução em eventos de morte súbita; assim como SCD-HEFT mostrou superioridade contra a amiodarona em casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de classe funcional II e III, NYHA – *New York Heart Association* - II/III. (BARDY, 2005; MARK, 2006).

Esses aparelhos têm os melhores resultados na prevenção da morte súbita e da mortalidade total em pacientes com importante disfunção de ventrículo esquerdo (frações de ejeção inferiores a 30%), tanto em prevenções primárias quanto secundárias. E sabe-se de suas altas taxas de sucesso em cardioverter pacientes, e de serem aparelhos confiáveis (EPSTEIN, 2016).

Tem-se conhecimento desses tipos de aparelhos há três décadas, porém, há uma minoria de pacientes com indicação de uso em virtude de arritmias com elevado risco de morte súbita após eventos arrítmicos, além de questões como relação custo-efetividade ainda desfavorável ao emprego destes dispositivos em muitos casos e descargas erradas, psicoses (jovens e pacientes de uso muito prolongado), infecções, os quais não podem ser descartados. (NASCIMENTO, 2018).

Já em termos da fibrilação atrial (FA), a ablação por cateter é tida como o tratamento ideal para a arritmia, tendo efetividade superior à amiodarona e outras moléculas de antiarrítmicos. Ainda que haja uma possibilidade de complicações, elas são incomuns (ocorrência de 5 a 7 %) e é um procedimento com 50 a 80 % de eficácia, variando conforme as características clínicas do paciente, suas doenças subjacentes e volume e espessuras atriais. (ZIMETBAUM, 2007).

E tais vantagens tem ainda maior peso quando postas em contraposição com as vulnerabilidades da cardioversão química: escolhas erradas de fármacos, dosagens inadequadas, uso inconstante pelo paciente e uso em pacientes com contraindicações.

Porém, o panorama atual demonstra uma tendência a tratamentos conjuntos das duas abordagens nesses casos mais agudos. (ZIMETBAUM, 2007).

Tendo em vista o exposto, e a amiodarona ser uma substância potencialmente tóxica que, farmacodinamicamente, altera a função dos canais iônicos, receptores autonômicos ou permutadores de íons, isso já demandaria acompanhamento. Contudo, em razão de tais canais/proteínas serem fundamentais para o perfeito funcionamento do coração, e perturbações em sua função poderem causar arritmias perigosas e estarem associadas ao aumento de mortalidade em alguns casos, conforme visto, torna-se ainda mais importante o acompanhamento farmacoterapêutico.

O tema deste trabalho, “o uso crônico da amiodarona, seu manejo clínico e avaliação de protocolos de utilização”, foi escolhido em virtude do manejo complexo e desafiador que representam os pacientes que costumeiramente necessitam de tratar-se com esse medicamento. As características farmacológicas e toxicológicas da substância representam uma dificuldade que o profissional de saúde, no cuidado ao paciente, precisa ter em mente.

A amiodarona é um medicamento de grande utilização no Brasil e no mundo, e tem efetividade terapêutica em diversas morbidades e também relevância epidemiológica, mesmo que seja reservado a situações mais específicas, a depender do quadro clínico.

Os objetivos gerais deste trabalho são atualizar e aprimorar os saberes a respeito do medicamento e suas aplicações clínicas, bem como avaliar os protocolos mais atuais de uso crônico do antiarrítmico, definindo a sua qualidade.

Como objetivos específicos, intenta-se exprimir quais são as principais indicações clínicas atuais da amiodarona, trazer as principais toxicidades e reações adversas causadas por ela e consequentes manejos terapêuticos, e detalhar as interações medicamentosas que o seu uso suscita e também recomendações respectivas de manejo a fim de servir de apoio à tomada de decisões por profissionais de saúde envolvidos.

Metodologicamente, o trabalho foi dividido em duas partes. A primeira é uma revisão narrativa; e a segunda é uma avaliação de protocolos clínicos. E consta de três capítulos, os dois primeiros estão a cabo da revisão e o último trará a avaliação.

Como parte da revisão, o capítulo primeiro está voltado a revisar as principais características farmacológicas da molécula e também revisar indicações clínicas. O segundo capítulo trata do estudo e entendimento da toxicidade da substância e seu perfil de interações. Enquanto o capítulo três trará a metodologia AGREE II (do inglês, *Appraisal of*

*Guidelines for Research & Evaluation*) como meio de realização das avaliações e definição do grau de recomendação das mesmas, enquanto protocolos de acompanhamento de pacientes usando cronicamente a amiodarona.

## **2. CAPÍTULO 1 – Caracterização e uso da amiodarona**

### **2.1. Características químicas da amiodarona**

Embora seu uso tenha sido inicialmente como medicamento antianginoso, a amiodarona é utilizada largamente, hoje em dia, como medicamento antiarrítmico. Trata-se, pois, de antiarrítmico que tem ação sobre correntes repolarizantes de potássio assim como nas despolarizantes do sódio. Quimicamente, é um benzofurano de longo espectro. (NASCIMENTO, 2018).

A amiodarona é um composto de características altamente lipofílicas. Sua estrutura química tem semelhanças estruturais marcantes com relação aos hormônios tireoidianos. Tal semelhança é dada, em grande medida, pela presença de dois átomos de iodo, os quais dão a esse elemento químico um peso proporcional ao 37% do peso da molécula, com 10 % desses iodios ganhando a forma livre dentro do organismo. Isso significa que há em torno de 37,5 miligramas de iodo para cada 100 miligramas de amiodarona. (NASCIMENTO, 2018) (VASSALLO, 2007).

Tal proporção de iodo representa uma carga de ingestão de iodo bem acima do que é preconizado pela Organização Mundial da Saúde, porquanto doses diárias de 200 a 600 miligramas de amiodarona, doses usuais, significam aporte de 75 a 225 miligramas de iodo por dia (37 %). (NASCIMENTO, 2018).

### **2.2. Características farmacocinéticas da amiodarona**

A amiodarona possui uma farmacocinética complexa e que resulta em respostas menos previsíveis em cada paciente. (VASSALLO, 2007).

A absorção oral da amiodarona tem grande variabilidade. Somente 20 a 50 % da dose oral é absorvida, lentamente. Tem alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (acima de 98 %) e volume de distribuição por volta de 66 litros por quilo, que é elevado, justificando seu início lenificado de ação. (ZIPES, 2018).

O medicamento começa a agir em dois dias a três semanas no caso de ser dado via oral. Já, pela via intravenosa, seu início de ação começa em torno de dez minutos após administração. (VASSALO, 2007).

Trata-se de um composto com ação bem prolongada. Ela pode perdurar por semanas ou meses após a descontinuidade de seu uso. A meia-vida de eliminação da amiodarona varia de 15 a 142 dias, enquanto a de seu metabólito ativo, N-desetilamiodarona, varia entre 14 a 75 dias. (ZIPES, 2005).

A etapa de eliminação do medicamento é como uma curva bifásica, porquanto, após seu uso crônico ser interrompido, em três a dez dias, há uma redução de 50 % de sua concentração plasmáticas (primeira meia-vida), porém, a segunda meia-vida é bem mais ampla, de 13 a 142 dias. (NASCIMENTO, 2018).

A faixa de concentração de 0,5 – 2,5 microgramas por mililitro é tida como a faixa terapêutica para ambas as moléculas, amiodarona e N-desetilamiodarona (DEA, do inglês, *desethylamiodarone*), embora, independente desses valores séricos, tanto efeitos terapêuticos quanto tóxicos aconteçam. (ZIPES, 2005).

A biotransformação é hepática via citocromo P-450, isoenzima CYP 3A4 (desacetilação), tendo uma menor participação possível de CYP 2C8 e 1A1, e sua excreção é primariamente biliar. A excreção renal é mínima e representa em torno de 1 % do total da dose. (VYSKOCILOVA, 2017).

A absorção é baixa inicialmente até mesmo por conta do metabolismo por essa isoforma de CYP já na parede intestinal, e também pela ação de glicoproteína-P (pg-P), uma proteína de efluxo responsável pelo efluxo de xenobióticos, que impede a absorção da amiodarona. Contudo, a DEA (*desethylamiodarone*) tem a capacidade de inibir ambas e, conforme o uso se torna crônico, a absorção da molécula se torna maior. (KASHIMA, 2005).

Seu perfil de metabolismo majoritariamente hepático faz com que pacientes que tenham algum tipo de doença hepática avançada tenham que evitar esse medicamento, preferencialmente. (ZIMETBAUM., 2007).

Em contrapartida, tal cautela não ocorre com relação à função renal de pacientes, o que significa não influência por situação de diálise ou outras disfunções renais. Essa é uma diferença marcante entre uso de amiodarona e outros antiarrítmicos como a propafenona, por exemplo. (ZIMETBAUM, 2007).

A amiodarona tem a capacidade de atravessar a barreira placentária em gestantes, assim como tem excreção no leite materno em proporções variáveis. Tal fato a torna não indicada tanto para manejo de gestantes como de lactantes. Ademais, é um medicamento

que não possui incompatibilidade com alimentos para sua administração via oral. (ZIMETBAUM,2007).

### **2.3. Características farmacodinâmica da amiodarona**

Quando é abordada a questão da farmacodinâmica da amiodarona, deve-se ter em mente que o efeito eletrofisiológico dispensado pelo seu emprego é diferente quando do seu uso agudo (via intravenosa) e do seu uso crônico (via oral). O efeito mais significativo é tido com seu uso em terapia crônica. (VASSALLO, 2007).

Trata-se de um medicamento capaz de prolongar a repolarização miocárdica de forma homogênea, isto é, causando redução de dispersão da refratariedade, reentrada e pró-arritmia por meio de bloqueio de canais de potássio, efeito característico da classe III de antiarrítmicos. O uso prolongado de amiodarona prolonga os períodos refratários em grande parte dos tecidos musculares cardíacos. Contudo, isso não costuma ocorrer com o uso intravenoso de amiodarona, com a exceção de fibras do nodo atrioventricular (nó AV). (VASSALLO, 2007).

Melhor dito, essa ação sobre o bloqueio de canais de potássio no nodo sinusal, nodo atrioventricular e átrios, além de ventrículos (com menor intensidade nas fibras de *purkinje*), é uso dependente e permite aumento de refratariedade conforme mais alta a frequência cardíaca se encontra. Tal tipo de ação distingue a amiodarona de outros antiarrítmicos de classe III. (VASSALLO, 2007).

Também é descrito que, farmacodinamicamente, a amiodarona também possui efeitos de classes I, II e IV de antiarrítmicos, a saber: o bloqueio de canais de sódio (classe I) capaz de reduzir a velocidade de condução; bloqueio não competitivo passível de causar bradicardia sinusal em dias e com pico de ação em três meses (classe II); redução de atividade de influxo de canais de cálcio do tipo L, também chamados de canais dihidropiridínicos de modo uso dependente (classe IV). (NASCIMENTO, 2018).

Nem todos os efeitos são plenamente conhecidos. Assim como outros antiarrítmicos, o mecanismo específico e detalhado por meio do qual a amiodarona é capaz de suprimir a fibrilação atrial, por exemplo, é desconhecido. Aliás, há outra contribuição potencial ao escopo antiarrítmico da amiodarona que deve ser citada: ela tem efeito

inibitório sobre a deiodação da tiroxina (T4) em prol da formação de tri-iodotironina (T3). (ZIMETBAUM, 2007).

Contudo, além dos mecanismos previamente informados, existem evidências de que haja efeito de bloqueio alfa e beta-adrenérgico não competitivo com uma potência significativa, porém, sem gerar efeitos inotrópicos negativos. Vale citar também que o mecanismo de bloqueio dos canais de sódio é mais evidente em caso de frequências cardíacas mais elevadas. (ZIMETBAUM, 2007).

As alterações sobre a condução de potenciais de ação na musculatura esquelética cardíaca podem ser observadas a partir de eletrocardiogramas (ECG), os quais evidenciam o efeito eletrofisiológico da condução elétrica. E a diminuição da velocidade de repolarização, efeito correlacionado com bloqueio de canais de potássio, é a causa geradora de prolongamento do intervalo QT/QT corrigido (QTc), efeito arritmogênico. (ZIMETBAUM, 2007; VASSALLO, 2007).

Ademais a amiodarona tem produzido um efeito singular na prevenção de remodelamento elétrico atrial induzido experimentalmente, o que serve para sedimentar muito o seu papel na clínica e suas indicações terapêuticas. (ZIMETBAUM, 2007)

Por fim, tais propriedades também são referidas ao metabólito ativo da amiodarona, desetilamiodarona, o qual sugere uma atividade similar ou ainda mais potente que sua molécula mãe. (VASSALLO, 2007).

#### **2.4. Indicações clínicas da amiodarona**

Essa molécula tem emprego muito satisfatório para pacientes que apresentem doenças com alterações estruturais cardíacas ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Contudo, seu uso, normalmente, consta como uma opção/reserva terapêutica para aqueles casos clínicos em que não há uma doença cardíaca subjacente, dado o conhecimento de seu perfil de toxicidade. (ZIMETBAUM, 2007).

É patente também que há um receio de prescrição desse medicamento para pacientes jovens por conta das mesmas razões, no caso de uso prolongado. (ZIMETBAUM, 2007).

A amiodarona, em suma, tem as seguintes indicações/usos terapêuticos: como medida profilática em pacientes em perioperatório; em casos de paradas cardíacas e

taquicardias ventriculares estáveis, de modo agudo; em pacientes com disfunções ventriculares e insuficiência cardíaca, em conjunto com arritmias; como adjuvante do tratamento de arritmias com cardiodesfibriladores implantáveis (CDI), aumentando a segurança e efetividade do tratamento; em terapia concomitante com betabloqueadores em caso de tempestade elétrica; na terapia de fibrilação atrial (FA) em pacientes sintomáticos e com disfunções ventriculares esquerdas e insuficiência cardíaca congestiva, sendo primeira linha de tratamento. (VASSALLO, 2007).

A amiodarona tem pouca efetividade em casos de flutter atrial e taquicardia paroxística supraventricular, sendo a ablação por cateter bem mais efetiva, o que torna seu emprego diminuto para tais quadros clínicos. (VASSALLO, 2007).

Em geral, o uso dessa substância deve ser pautado em escolhas criteriosas e com acompanhamento regular. Seu uso tem como objetivo obter o maior benefício possível para os pacientes, que costumam ser aqueles com fibrilação atrial e disfunção ventricular esquerda; aqueles em situação de perioperatório de cirurgia cardíaca; e os que portam cardiodesfibriladores implantáveis e com choques sintomáticos. (VASSALLO, 2007).

No caso de pacientes com recente quadro de fibrilação atrial e que fazem uso de amiodarona para cardioversão, há alguns estudos que discutem o seu emprego nesta atividade farmacológica. Segundo resultados de Vardas *et al.*, a amiodarona, em ensaio clínico randomizado com 200 pacientes, o grupo que utilizou a amiodarona teve taxa de conversão ao ritmo sinusal de 61%, enquanto o placebo alcançou 40 % num período de até 24 horas, embora, após análise estatística, se tenha observado que átrios de maior volume e quadros arrítmicos de maior duração necessitavam de tratamentos mais duradouros com amiodarona. (VASSALLO, 2007; VARDAS, 2000).

Já em outro estudo, ensaio clínico randomizado duplo-cego, Singh *et al.*, demonstrou uma capacidade similar entre sotalol e amiodarona em cardioversão de fibrilação atrial, por mais que tenha descrito uma maior capacidade de manutenção do ritmo sinusal entre os pacientes em uso de amiodarona em comparação com o grupo de sotalol. (VASSALLO, 2007; SINGH, 2005)

Em metanálise, observou-se que, em dois de três ensaios clínicos, a amiodarona não apresentava uma eficácia acima dos grupos placebo. Em mesma metanálise desse grupo, todavia, apresentou dois ensaios clínicos com altas de cardioversão espontânea. Demonstrou-se, também, segundo tal pesquisa, efetividade de cardioversão com compostos



com outros antiarrítmicos como dofetilida, ibutilida, propafenona e flecainida. (VASSALLO, 2007).

De modo geral, a amiodarona se mostrou equivalente aos outros antiarrítmicos na capacidade de cardioverter os participantes dos estudos, porém, demorando mais tempo que outros antiarrítmicos. (VASSALLO, 2007).

O papel da amiodarona, por não constar como um medicamento com grandes vantagens sobre outros antiarrítmicos, termina ficando como uma alternativa terapêutica ante outros medicamentos, como é o caso da dofetilida e ibutilida, em caso de falha ou contraindicações desses. (CONNOLLY, 2006).

A Sociedade Europeia de Cardiologia, para essa indicação clínica de cardioversão de fibrilações atriais, classifica a amiodarona como grau IIA de recomendação, tendo um nível de evidência A e estando, pois, em nível de prioridade após digoxina, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio. (EPSTEIN, 2016).

Enquanto, pela *American Heart Association* (AHA), a amiodarona pode ser utilizada como forma de evitar novos episódios de fibrilação atrial, auxiliando na manutenção do ritmo sinusal em paciente pós-infartados com insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, hipertrofia ventricular esquerda ou com caso de fibrilação atrial refratária ao tratamento com outras moléculas antiarrítmicas. (JANUARY, 2014).

Há também um uso, que ainda é discutido na comunidade científica, o uso em perioperatório cardiológico. Questões apontadas contra essa indicação são a dose inicial e tempo para ter efeito da amiodarona, além de preocupações quanto à toxicidade potencial aguda e o custo. (JANUARY, 2014).

Já em termos de outras taquicardias atriais (flutter atrial ou taquicardia atrioventricular de reentrada), o papel da amiodarona é menor, visto que, recomenda-se diretamente que seja feita a ablação por cateter. O que não torna impeditivo o emprego em casos de grande gravidade ou com severas comorbidades de pacientes com taquiarritmias, mas sem indicação para ablação, porquanto, a amiodarona tem efetividade também nesses casos. (BRUGADA, 2019).

Em taquicardias ventriculares, uma indicação que mais tem correlação com o uso crônico é a de manutenção do ritmo cardíaco. A amiodarona é a droga de escolha para pacientes com taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, que não puderam ser candidatos para CDI. Atribui-se essa indicação aos mínimos efeitos inotrópicos negativos e baixo potencial pró-arrítmico, além da eficácia. (EPSTEIN., 2020).

Também é muito utilizada na terapia conjunta com CDI em uma taxa significativa (30 -70 %), tendo a vantagem também de evitar disparos/choques involuntários dos CDI, quando em associação com betabloqueadores em pacientes com taquicardias ventriculares manejadas cronicamente. (CONNOLLY, 2006).

Vale, contudo, informar que o maior emprego da amiodarona é em pacientes com taquicardia ventriculares que também tenham quadro hemodinâmico estável, quadro esse onde os antiarrítmicos têm prioridade sobre a cardioversão elétrica, a qual é empregada em caso de sinais de hipoperfusão tecidual ou novas instabilidades. (HAMILTON, 2020).

Hoje já existem dados, por exemplo, de superioridade da procainamida em casos mais agudos de taquicardias ventriculares, tanto em termos de segurança quanto de efetividade da cardioversão. Porém, além da preferência e segurança dos prescritores em utilizar o medicamento mais conhecido por eles, há recomendações de não se ter um uso crônico de procainamida, o que não ocorre com a amiodarona.

### 3. CAPÍTULO 2 – Toxicidades e interações medicamentosas

Para além do conhecimento da farmacodinâmica e farmacocinética não convencional da amiodarona, é preciso que o clínico tenha noção da toxicidade, seus efeitos adversos e interações para a efetiva e segura prescrição desse medicamento. (ZIMETBAUM, 2007).

Embora muito eficaz no tratamento de arritmias cardíacas, a amiodarona pode causar toxicidade significativa em aproximadamente 50% dos pacientes tratados com o medicamento. A longa meia-vida de eliminação da amiodarona é uma consequência de seu acúmulo em tecidos, e a maioria dos efeitos adversos associados são desencadeados pela exposição prolongada ao medicamento. (SIDDALL, 2011).

A amiodarona causa uma variedade de efeitos adversos. Tal variedade pode ser devida à extensa distribuição da droga nos tecidos, ao acúmulo da droga em tecidos de baixa perfusão e à considerável sobreposição entre as concentrações necessárias para o efeito terapêutico e as concentrações, nas quais os efeitos tóxicos são observados. (NUNES, 2015).

Nas últimas décadas, o estresse oxidativo foi destacado como um desencadeador de processos biológicos e patológicos relacionados ao envelhecimento, inflamação e carcinogênese. De fato, um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes pode levar ao acúmulo celular de espécies reativas de oxigênio e resultar em danos celulares e morte. (NUNES, 2015).

No entanto, a amiodarona gera radicais livres *in vitro* e *in vivo*, que podem estar envolvidos na origem de sua toxicidade, e esse mecanismo de dano oxidativo é uma das principais vias de toxicidade da amiodarona e de todos os efeitos deletérios. Tais os efeitos citotóxicos induzem à inibição da proliferação celular, à ativação da caspase-3 e à permeabilização da membrana, que são mecanismos de resposta aos danos oxidativos. (NUNES, 2015).

O tratamento com amiodarona pode levar à toxicidade, que se manifesta em vários órgãos e sistemas, especialmente na tireoide, pulmão e fígado, olhos, pele, trato gastrointestinal, sistema nervoso e cardiovascular. (NUNES, 2015).

Os efeitos adversos da amiodarona raramente são fatais, e não há relação entre amiodarona e aumento na taxa de mortalidade de pacientes com arritmias. Contudo, as

reações adversas e interações que a molécula apresenta devem sugerir cautela no ato da prescrição do medicamento para pacientes em tratamento de arritmias não letais. E insta frisar que, em detrimento das questões que serão abordadas mais adiante, o uso da amiodarona continua sendo muito comum graças à sua eficácia significativa. (VASSALO, 2007).

De modo geral, como efeitos adversos potenciais do emprego desse medicamento, em termos de porcentagens de incidência, tem-se a descoloração dérmica cinza/azul (4 a 9 %) , fotossensibilidade (25 a 75 %), hipotireoidismo (6 %), hipertireoidismo (0,9 a 2%), toxicidade pulmonar (1 a 17 %), hepatotoxicidade (elevação de níveis das enzimas em 15 % a 30 %; hepatite e cirrose em menos de 3 % - 0,6 % anualmente), microdepósitos corneanos (acima de 90 %), neurite ou neuropatia óptica (menor ou igual a 1-2 %). (VASSALO, 2007).

Outros efeitos como tremores e ataxia estão entre os mais comuns dos efeitos neuropsiquiátricos da amiodarona e estão correlacionados às doses e duração do tratamento, tendo ambos a ocorrência em 3 a 35 % dos pacientes. Outros menos comuns desse tipo são insônia, delírios e distúrbios de memória. Mas a neuropatia periférica, que tem incidência em por volta de 0,3 % dos pacientes anualmente, pode demandar manejo de redução de dose ou mesmo descontinuação da amiodarona diferentemente dos anteriores. (VASSALO, 2007).

No caso do hipertireoidismo, por essa condição poder desencadear novos efeitos arrítmicos como taquicardias ventriculares e fibrilações atriais, é necessário que haja descontinuidade em casos que desenvolvam tais condições clínicas. Se não for possível suprimir farmacologicamente ou se houver tempestade elétrica, então, pode ser necessário o procedimento de tireoidectomia. (HUDZIK, 2014).

Condições fatais como fibrose pulmonar, cirrose e bradicardia seguida de parada cardíaca são eventos já bem demonstrados em estudos e relatos de caso, com baixa incidência. Todavia, a maioria dos efeitos são plenamente manejáveis com ajuste de dose da amiodarona e sua descontinuidade. (EPSTEIN, 2016).

Com maior profundidade, será abordada cada uma das principais toxicidades do medicamento, bem como as reações adversas mais importantes, conforme os órgãos afetados e manejos correspondentes.

### 3.1. Tireoide

Como consequência de a molécula conter 37% de iodo em sua composição, e comprimidos de 100 miligramas amiodarona conterem aproximadamente 250 vezes a quantidade necessária de iodo diária, o qual pode ser liberado após metabolismo hepático; e em razão de o composto ser semelhante em estrutura aos hormônios da tireoide e inibir a deiodinase – enzima conversora de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) - muito de sua toxicidade pode ser explicada. (SANTANGELI, 2012; PARK, 2014; NASCIMENTO, 2018; HUDZIK, 2014).

Referente à função tireoidiana é esperado que se tenham alterações em favor de elevação de tiroxina (T4) e de triiodotironina reversa (Rt3) e queda de níveis de triiodotironina (T3), enquanto o hormônio tireoestimulante/tireotropina (TSH) tende a manter-se em níveis habituais ou com leve aumento nos pacientes acompanhados com regularidade. Conforme o tratamento avança, três meses após o início do tratamento é esperado que ocorra uma estabilização dos níveis de TSH, enquanto T4 e T3 regridam aos seus níveis alto e baixo normais, respectivamente. Essas alterações tireoidianas, contudo, usualmente não tem significância clínica. (ZIMETBAUM, 2007).

Ainda assim, a disfunção tireoidiana é um dos efeitos adversos mais comumente descritos do uso de amiodarona. É um efeito dose-dependente, porém, a incidência da tireotoxicose pode ser reduzida quando são administradas baixas doses do medicamento (3 a 4%). (SANTANGELI, 2012).

Desse modo, o medicamento é responsável tanto pelos efeitos tóxicos diretos na glândula tireoide quanto pelos efeitos indiretos. E, de uma perspectiva clínica, duas síndromes de toxicidade induzida por amiodarona foram descritas: Toxicidade Tipo 1 e toxicidade Tipo 2 (SANTANGELI, 2012; VASSALO, 2007; ZIMETBAUM, 2007).

A tireotoxicose induzida por amiodarona ou AIT (do inglês, *amiodarone induced thyrotoxicosis*) do tipo 1 é caracterizada por sinais e sintomas consistentes com a produção excessiva de hormônios da tireoide, e é tipicamente observada em pacientes com distúrbios pré-existentes da tireoide, tais como a Doença de Graves. Nesses pacientes, a exposição ao iodo causada pelo tratamento com amiodarona resulta na produção excessiva de hormônios da tireoide - efeito Jod-Baselow. (SANTANGELI, 2012; HUDZIK, 2014).

Quanto aos efeitos atrelados a esse tipo 1 de toxicidade costuma haver palpitações, fibrilação atrial, angina e arritmias ventriculares entre os de origem cardíaca e também

tremores, astenia, fadiga, bócio e perda de peso sem outras motivações dentre os efeitos sistêmicos. (SANTANGELI, 2012).

Já a toxicidade tipo 2, AIT do tipo 2, é caracterizada por sinais e sintomas clínicos típicos da tireoidite devido à destruição de células foliculares da tireoide induzida por amiodarona. Essa toxicidade tireoidiana passa por uma fase subaguda relacionado à destruição das células do parênquima tireoidiano, evoluindo para uma segunda fase em que o hipotireoidismo fica evidente. A primeira fase pode ter começado em semanas ou meses de uso do medicamento. (SANTANGELI, 2012).

Indivíduos com funções tireoidianas normais têm a capacidade de regulação hormonal, mantendo os hormônios tireoidianos em níveis normais, mesmo em situações de maior exposição do tecido glandular a concentrações mais elevadas de iodo (efeito Wolff-Chaikoff). Contudo, caso não se consiga terminar este efeito, o indivíduo afetado tende a desenvolver o hipotireoidismo induzido por amiodarona, AIH (do inglês, *amiodarone-induced hypothyroidism*), outra condição diversa às tireotoxicoses. (HUDZIK, 2014).

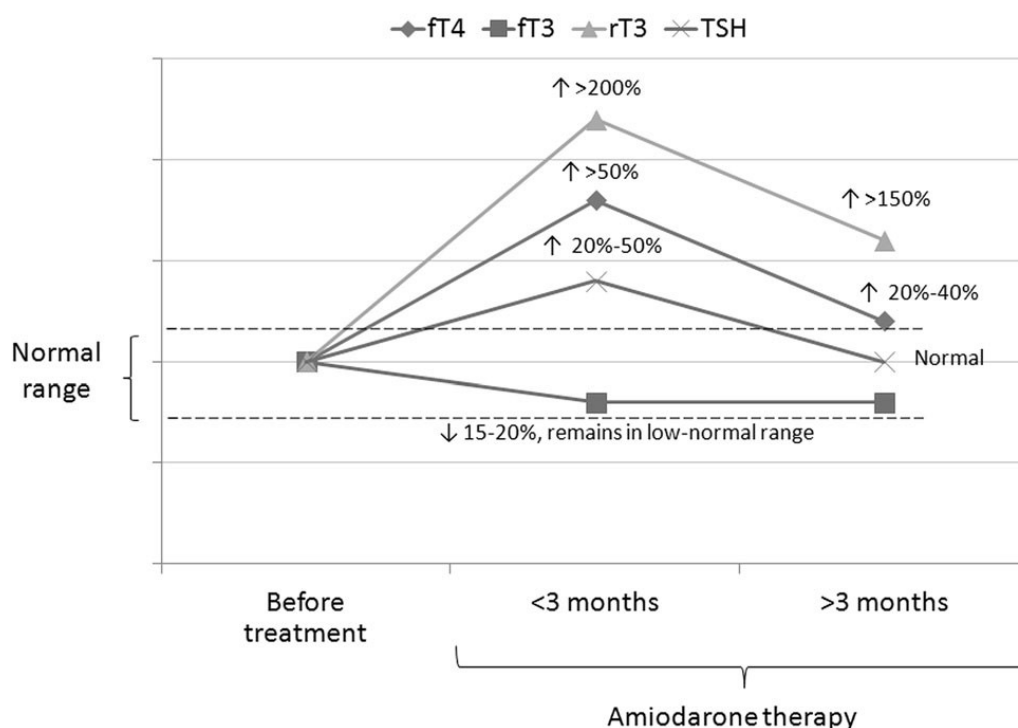
O uso de testes de função tireoidiana, TFT (do inglês – *thyroid function tests*) não são capazes de subsidiar o diagnóstico diferencial entre ambos os tipos de AIT descritos. Na verdade, o conhecimento do histórico clínico do paciente, a avaliação física, bem como os métodos diagnósticos mais sofisticados tais quais cintilografia com iodo-131 ultrassonografia, mais capazes de auxiliar o médico nessa questão, são decisivos para o diagnóstico adequado do paciente. (SANTANGELI, 2012).

Caso haja um histórico e avaliação física característicos de doença tireoidiana prévia, aumento de tireoide confirmado por ultrassom, ou mesmo nódulos com aumento de fluxo sanguíneo e evidência de níveis normais ou aumentados de assimilação de iodo-131 pela glândula, sugere-se o tipo 1 de toxicidade. (SANTANGELI, 2012).

Por outro lado, a avaliação do histórico clínico e exame físico são de pouca ajuda na toxicidade do tipo 2. Enquanto o ultrassom pode descrever uma glândula sem clara patologia ou fluxo de sangue aumentado e tendo uma absortividade de iodo-131 bem baixa ou inexistente na cintilografia. (SANTANGELI, 2012).

Os TFT (*thyroid function tests*), todavia, têm seu uso recomendado tanto no início do tratamento com amiodarona como após seis meses para o fim de monitoramento, evitando-se sua execução nos primeiros três meses de acompanhamento por conta de uma variação esperada antes do estado de equilíbrio do medicamento no organismo. Seu

emprego é sensível na diferenciação entre AIT e AIH. A variação dos respectivos hormônios pode ser observada na figura 1. (HUDZIK, 2014).



**Figura 1.** Variações dos hormônios tireoidianos durante a terapia com amiodarona.

**Fonte:** HUDZIK.

Há autores que recomendam a descontinuidade da terapia com amiodarona e consequente tratamento na ocorrência de qualquer uma das reações tireoitóxicas. No caso da primeira, utilizam-se drogas inibidoras da produção de hormônios tireoidianos, como tionamidas (propiltiuracil e metimazol, por exemplo, usadas por seis a dezoito meses), perclorato de potássio ou lítio, nessa ordem, conforme os níveis de iodo em urina ainda estiverem fora dos valores de referência. No tratamento da segunda condição, 'de recomendado o uso de glicocorticoides (comumente prednisona) por dois a três meses, seguindo, na fase de hipotireoidismo, com terapia de reposição hormonal, sem excluir tireoidectomia em casos refratários. (SANTANGELI, 2012).

Outros destacam maior risco nas reações de tipo 1, enfatizando que seu tratamento com anti-tireoidianos é mandatário, após uma suspensão da amiodarona facultada às decisões conjuntas entre cardiologista e endocrinologista. Já nas reações de tipo 2, em caso de indispensabilidade do tratamento antiarrítmico, pode ser dado início ao tratamento

sem suspensão da molécula antiarrítmica, além de poder haver remissão em três 3 a cinco meses sem tratamento algum. (NASCIMENTO, 2018; TAVARES, 2010; HUDZIK, 2014).

É relatado que o tipo 1 de toxicidade tireoidiana tem maior incidência em áreas geográficas com baixo aporte de iodo alimentar, enquanto o segundo tipo é a mais frequente nas sociedades ocidentais. E insta salientar que, no entanto, a maioria dos pacientes com essas reações apresenta uma síndrome de sobreposição clínica comum, envolvendo toxicidade tipo 1 e tipo 2 induzidas por amiodarona, tornando o manejo ainda desafiador. (SANTANGELI, 2012).

### **3.2. Pulmões**

A toxicidade pulmonar é um dos efeitos adversos mais graves e pode ocasionalmente ser fatal. Estima-se que a incidência de toxicidade pulmonar é de 5-10% dos pacientes tratados com doses de 400 mg por dia, mas diminui significativamente com doses mais baixas da droga. Há fatores que podem aumentar a suscetibilidade dos pacientes à toxicidade pulmonar induzida por amiodarona, incluindo idade, complicações pulmonares pré-existentes e/ou injúrias pulmonares recentes, doses cumulativas da droga e duração do tratamento. (VASSALO, 2007; VAN COTT, 2013).

A toxicidade pulmonar é caracterizada pela ocorrência de manifestações clínicas como tosse, dispneia, febre, perda de peso, dor no peito ao respirar e infiltrados pulmonares bilaterais. A toxicidade pulmonar aguda tem sido relatada na forma de edema alveolar, pneumonia intersticial e síndrome respiratória aguda. A toxicidade crônica se manifesta por fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial. (VAN COTT, 2013; SWEIDAN, 2016).

Os efeitos tóxicos diretos nas células pulmonares e os danos imunológicos indiretos também foram descritos: pneumonia intersticial, acúmulo de macrófagos carregados de lipídios nos espaços alveolares e vários graus de fibrose têm sido observados em pacientes com toxicidade pulmonar induzida por amiodarona. Outras manifestações raras de toxicidade incluem hemorragia alveolar difusa e bronquite obliterante. (VAN COTT, 2013; SWEIDAN, 2016).

### **3.3. Pele**



A fotossensibilidade e a descoloração azul-acinzentada são frequentemente descritas como efeitos colaterais dermatológicos associados ao uso de amiodarona. Uma taxa de 25%-75% dos pacientes são fotossensíveis e cerca de 10% deles desenvolvem descoloração da pele, especialmente no rosto. Já a descoloração azul-cinza pode se desenvolver-se após o uso prolongado de amiodarona. Também há relatos de alopecia com uso de amiodarona, porém, sua ocorrência é baixa. (VASSALO, 2007; ZIMETBAUM, 2007).

A hiperpigmentação é devida ao acúmulo de amiodarona e seus metabólitos na pele; e, histopatologicamente, a fototoxicidade desenvolvida após o tratamento com amiodarona tem sido associada à deposição de lipofuscina. (VASSALO, 2007).

Há maior prevalência de ambas as condições na etnia caucasiana, e a descontinuidade do tratamento antiarrítmico usualmente gera reversão das alterações dermatológicas. (SANTANGELI, 2012).

Para o manejo da fotossensibilidade à radiação ultravioleta, é recomendado que o paciente se cuide com uso de protetor solar de alto fator de proteção, e também evite a luz solar, especialmente em períodos do dia de maior incidência e intensidade. Quanto à descoloração, o preconizado é a redução de dose ou descontinuidade do tratamento com amiodarona. (VASSALO, 2007).

### **3.4. Fígado**

Por seu alto teor de lipídios, o fígado é um órgão que favorece idealmente o acúmulo de amiodarona. A toxicidade hepática da amiodarona se manifesta por um aumento das transaminases hepáticas, a saber, AST/TGO (aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmico-oxalacética) e ALT/TGP (alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico-pirúvica). Os pacientes devem ser submetidos a testes analíticos para monitorar a função hepática, pois, nem sempre apresentarão sintomas de toxicidade. (SANTANGELI, 2012).

Dentre os desdobramentos possíveis, está a esteatose hepática não alcoólica, condição marcada pelo aumento das enzimas hepáticas em até duas vezes os valores de referência. Caso evolua, pode resultar em processo cirrótico, mas tem alta reversibilidade

com descontinuidade de uso da amiodarona, ainda que haja relatos de hepatite progressiva insensível à descontinuidade da droga. (SANTANGELI, 2012; ZIMETBAUM, 2007).

O monitoramento de disfunções hepáticas deve ser feito ao início e regularmente a cada seis meses, segundo estudos sobre pacientes que usam a droga antiarrítmica a fim de se ter conhecimento do estado funcional hepático. Além disso, o medicamento deve ser evitado em casos de doença severa hepática, sendo essa uma das contraindicações de seu uso. (ZIMETBAUM, 2007; PARK, 2014).

### **3.5. Olhos**

A toxicidade ocular foi uma das primeiras manifestações descritas de toxicidade não cardíaca resultante do uso de amiodarona. Em estudos publicados, a prevalência da toxicidade ocular variou de 1,4 a 11,4%, sendo que basicamente todos os tecidos oculares mostraram alterações patológicas após a exposição à amiodarona. Mas nem todas essas alterações resultam em sintomas clínicos. (SANTANGELI, 2012).

Na verdade, a maioria dos pacientes tratados com amiodarona não apresenta sintomas oculares. O evento clínico ocular mais comum é a deposição da córnea em 70 a 100 % dos pacientes, achado observável em análise através da lâmpada de fenda ou biomicroscópio ocular. Esses microdepósitos são revertidos conforme haja a descontinuidade do tratamento, e sua incidência tem relação com a dose cumulativa do medicamento. Não é indicada a desprescrição da amiodarona nesse caso. (VASSALO, 2007; NASCIMENTO, 2018).

Outros efeitos danosos são as opacidades subcapsulares no cristalino, que pode alcançar taxas de prevalência de até 50 %, conforme estudo observacional unicêntrico com dados de paciente após 15 meses de uso de doses, variando de 400 a 800 miligramas/dia. Essas anormalidades no cristalino, porém, não foram desfeitas segundo os relatos mesmo após descontinuidade. O lado positivo é também a falta de dados correlacionando aumento da incidência de perda de acuidade visual com esses depósitos em cristalinos, tornando a retirada do medicamento desnecessária. (PARK, 2014).

Há casos esparsos de retinopatia também relatados, mas não atrelados a anormalidades retinianas em pacientes com uso prolongado da amiodarona. Por outro lado, o efeito adverso ocular mais preocupante é o dano ao nervo óptico (neuropatia no nervo

óptico), porquanto o uso da amiodarona é apontado como causa de perda de visão nos pacientes que dela se valem. Na maioria dos casos, esse efeito de perda de visão é irreversível. Nesse caso, o medicamento deve ser descontinuado ou ao menos ter redução de dose. (VASALO, 2007; PARK, 2014).

O mecanismo de toxicidade é ainda discutido para essa condição, porém, imagina-se que o uso de amiodarona possa causar uma neurite óptica, segundo achados em avaliações oftalmológicas, ao passo que também pode haver razões isquêmicas das doenças vasculares associadas aos quadros arrítmicos. (SANTANGELI, 2012).

Eventos adversos menores nesse órgão são calázios, inflamação de pálpebras e síndrome dos olhos secos. Mas, em suma, o exame regular/avaliação ocular deve ser dependente de sinais e sintomas, não havendo, do contrário, necessidade de tais avaliações (SANTANGELI, 2012; PARK, 2014).

### **3.6. Outras reações**

A toxicidade da amiodarona pode afetar outros órgãos ou sistemas. Os sintomas gastrointestinais incluem náusea, anorexia e constipação. A maioria desses sintomas é dependente da dose, e há geralmente melhoras quando a dose é reduzida. (ZIMETBAUM, 2007; SANTANGELI, 2012; NUNES, 2015).

A toxicidade neurológica associada à amiodarona pode incluir ataxia, parestesias e tremores. A neuropatia periférica também tem sido relatada. Os mecanismos da toxicidade neurológica central não estão bem definidos, mas a amiodarona demonstrou a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que justificaria tal ocorrência. Esses efeitos costumam também ser dose dependentes e tendem a uma maior incidência em idosos do que em pacientes jovens. (ZIMETBAUM, 2007; NUNES, 2015).

No sistema cardiovascular, 1 a 3% dos pacientes que recebem amiodarona podem experimentar bradicardia e bloqueio cardíaco. E, embora a maioria dos pacientes tratados com amiodarona tenham prolongamento do intervalo QT/QTc, *torsades de pointes*, um tipo de taquicardia ventricular polimórfica, é rara. Há uma contraindicação em pacientes com bloqueio cardíaco de grau 2 ou 3 e que não possuem marca-passo. A amiodarona administrada intravenosa, em eventos agudos, pode causar bloqueio cardíaco ou

bradicardia mais frequentemente, em 4,9% dos pacientes e hipotensão em 16% deles, respectivamente. (VASSALLO, 2007; PARK, 2014).

Em vista de todas as evidências apresentadas e discutidas com relação à eficácia e segurança da amiodarona, sua utilidade clínica e superioridade terapêutica está fora de questão, especialmente em condições clínicas de alto risco. Entretanto, os efeitos adversos e toxicidade associados não podem ser ignorados e, assim, justificam um monitoramento farmacoterapêutico ativo em pacientes que tomam amiodarona. (VASSALO, 2007; NUNES, 2015).

### **3.7. Interações medicamentosas**

Há uma série de interações que demanda atenção pelos profissionais envolvidos com pacientes em uso crônico de amiodarona. E, conforme sua natureza, farmacocinética ou farmacodinâmica, essas interações podem exigir diferentes manejos (MUJOVIĆ, 2019).

Medicamentos da classe I de antiarrítmicos têm contraindicação para os pacientes que usam amiodarona. A razão é o prolongamento de intervalo QTc que possuem, não dependendo de suas doses. São exemplos de medicamentos dessa classe a disopiramida, procainamida e quinidina. (EPSTEIN, 2016).

Já quanto a betabloqueadores, antiarrítmicos de classe II, o uso deve ser cauteloso, pois, os efeitos de ambos os medicamentos se somam, podendo induzir à bradicardia severa, dado o bloqueio em nodo sinusal ou nodo atrioventricular. O mesmo ocorre para bloqueadores de canais de cálcio, diltiazem, verapamil, os antiarrítmicos de classe IV. (HAMILTON, 2020).

A interação de amiodarona com digoxina é explicada pelo efeito inibitório à p-glicoproteína-p (gp-P) do trato gastrointestinal, proteína com função de bomba de efluxo conhecida por seu efeito de transporte de xenobióticos. Essa inibição pode favorecer a absorção do digitalico e gerar um quadro de toxicidade digitalica. (EPSTEIN, 2016).

Outro manejo de medicamento antiarrítmico é o da flecainida, em que é sugerido redução de dose em 50 % quando terapia conjunta for precisa. Vale destacar que essa associação não é habitual e deve-se ao efeito inibitório de sobre o citocromo P-450 (CYP) – 2D6, principal via de metabolização da flecainida, por parte da amiodarona, conhecida por ser uma molécula inibidora de algumas enzimas, complexo enzimáticos, como é o caso dessa isoforma de CYP. (HAMILTON, 2020).

Outro cuidado com medicamentos relacionados ao sistema cardiovascular é o caso de estatinas. No caso de sinvastatina e atorvastatina, moléculas cujo processo de metabolismo é muito dependente do funcionamento da isoforma 3<sup>a</sup>4 da CYP, a amiodarona tem o potencial inibir esse complexo enzimático e aumentar as concentrações séricas de ambos os medicamentos. Por conseguinte, miopatias estão mais predispostas a ocorrer, inclusive rabdmiólise. (HAMILTON, 2020).

Um dos manejos, então, é evitar que sejam utilizadas doses superiores a 20 miligramas desses medicamentos na vigência de terapia conjunta com o antiarrítmico. Outro manejo adequado pode ser a substituição por pravastatina, estatina de primeira geração, porém, com outra via majoritária de metabolismo hepático, pouco afetada por enzimas CYP 3A. (HAMILTON, 2020).

Já em casos de pacientes com anticoagulação com base em varfarina, pode-se precisar de uma redução de dose em 30 a 50% do anticoagulante, por conta de efeito inibitório da amiodarona quanto ao metabolismo da varfarina a nível de CYP3A4 e CYP2C9. (MUJOVIĆ, 2019).

Os novos anticoagulantes, não antagonistas de vitamina K, tiveram indicações de que a incidência de sangramentos a cada 1000 pessoas/ano aumentou de 38 a 52 %, segundo estudo recente, representando aumento em risco relativo de 37%. Dabigatrana e edoxabana, por conta de competição em gp-P, a terapia conjunta de cada um deles com amiodarona significou um aumento de suas concentrações em 12 a 60 %, e 40%, respectivamente. (STEFFEL, 2018).

O mesmo não se repetiu com a rivaroxabana em estudos *in vivo*, o que não deixou de se recomendar cuidado em pacientes nefropatas, por questões alheias à amiodarona e seus efeitos. Apixabana não possui dados de interações com amiodarona. (STEFFEL, 2018).

Isso significa dizer que, pacientes em uso de anticoagulantes, antagonistas de vitamina K ou novos anticoagulantes, devem ser acompanhados por conta de ambas as classes terem potencial de interação com amiodarona relevante. Caso haja paciente com alto risco de sangramento, é preferível que o anticoagulante seja um antagonista de vitamina k, como a varfarina, pois, a dose pode ser ajustada conforme análise seriadas de INR/TAP (*internacional normalized ratio*/tempo de protrombina ativada). (CHANG, 2017).

De modo geral, há contraindicação de uso concomitante de amiodarona com qualquer outra substância capaz de prolongar o intervalo QTc, como é o caso de medicamentos antidepressivos como fluoxetina e, dentre os antibióticos, os macrolídeos. (WEI, 2017).

Sequestradores de ácidos biliares e colestiramina podem reduzir a biodisponibilidade da amiodarona e pode ser necessário ajuste das doses de amiodarona. Já na classe de antineoplásicos, a doxorrubicina, pela inibição de CYP2D6, CYP3A4 e gp-P, pode ter seus níveis aumentados e deve ser acompanhada essa interação de perto pelos profissionais envolvidos. (HAMILTON, 2020).

Lopinavir/ritonavir são outros fármacos que têm possibilidade de prolongamento de QTc e nas quais sugere-se um uso cuidadoso em pacientes com amiodarona em associação, por aumentarem a biodisponibilidade da amiodarona. O mesmo vale para ledipasvir e sofosbuvir, medicamentos do tratamento de hepatite C. Todavia, indinavir e ritonavir (isolado) podem deixar mais altos os valores séricos da amiodarona também, assim como o lopinavir, sendo inibidores de CYP 3A4, mas agem de forma mais importante, sendo, pois, contraindicados. (HAMILTON, 2020).

## **4. CAPÍTULO 3 – Avaliação de protocolos de monitoramento do uso de amiodarona utilizando instrumento AGREE II**

### **4.1. Metodologia**

#### **4.1.1. Identificação e seleção dos protocolos**

Os protocolos clínicos sobre o uso crônico de amiodarona foram encontrados, conforme pesquisa na base de dados Medline utilizando por meio da PubMed. A estratégia de busca utilizada foi a utilização de descritores MESH e palavras-chave em associação a operadores booleanos da seguinte forma: “amiodarone” AND “follow up” AND “guide”, na primeira pesquisa; enquanto na segunda foram utilizados: “amiodarone” AND “drug monitoring”.

Os estudos foram incluídos, conforme a presença de protocolos de uso, manejo e monitoramento do tratamento crônico especificamente com amiodarona. Neles a maioria de suas indicações, quadros arrítmicos estava presente, tendo sido contemplada. Foram excluídos aqueles trabalhos com restrições a grupos/populações ou comorbidades específicas.

Por se tratar de um medicamento de longo histórico de uso, optou-se, como critério de exclusão, por trabalhos mais antigos do que dez anos (2010), como forma de primar pela atualização das informações e do conteúdo. Revisões de literatura não foram excluídas da pesquisa.

#### **4.1.2. Instrumento de avaliação dos protocolos**

A ferramenta escolhida para avaliação dos protocolos de uso crônico da amiodarona foi o Instrumento AGREE (do inglês, *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*), uma ferramenta criada com base em extensas análises de mais de 100 diretrizes selecionadas e, por conseguinte, avaliadas por mais de 200 avaliadores de diversas partes do mundo e de modo independente.

Atualmente, esse instrumento está atualizado na sua segunda versão, o dito AGREE II, constando de 23 itens-chave divididos em seis domínios de qualidade. Esse instrumento faz parte de protocolos de avaliação de qualidade de diretrizes com o intuito de desenvolver o processo de atenção à saúde pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e outras entidades de avaliação de tecnologia mundo afora.

No presente trabalho, três avaliadores independentes avaliaram os protocolos seguindo instruções do AGREE II, embora, idealmente e conforme o próprio instrumento, sejam recomendados quatro.

#### **4.1.3. Extração dos dados, gerenciamento e avaliação**

O AGREE II possui seis domínios que compreendem, em ordem de apresentação e avaliação, escopo e finalidade (1); envolvimento das partes interessadas (2); rigor do desenvolvimento (3); clareza da apresentação (4); aplicabilidade (5); e independência editorial (6).

Os avaliadores primeiramente qualificaram os estudos dando escores/classificações aos 23 itens, correspondentes aos domínios supracitados, sendo que os valores atribuíveis poderiam variar de 1 a 7, em que 1 representa completa discordância e 7 a completa concordância com o respectivo item. Esses valores foram, consecutivamente, palmilhados e, então, foi calculada a porcentagem de adequação por domínios, com valores entre 0 e 100 %, ao comparar, de modo percentual, a pontuação obtida no dado domínio por cada avaliador, com o valor máximo possível de ser alcançado no domínio em questão. (AGREE II, 2010).

Ainda que não conste essa recomendação dentro do instrumento AGREE II, foi feita uma análise de concordância entre os avaliadores, utilizando para tal o método de Kappa, o qual tem utilidade, ao evitar má concordância ou aleatoriedades. Valores de Kappa maiores que 0,4 ( $Kappa > 0,4$ ) foram tidos como recomendáveis para este estudo. (MCGIN, 2004; BEN-DAVID, 2008)

Logo, em decisão dos avaliadores, foi necessário decidir que valores de escores 1 e 2 seriam correspondentes à classificação “baixos”, os escores de 3 a 5 seriam tidos como “intermediários”, enquanto escores 6 e 7 correspondentes classificar-se-iam como “altos”. E, seguindo a avaliação do teste Kappa, foi obtido um valor de Kappa com ponderação quadrática de - 0,09, representando uma discordância significativa. (SANTANA, 2018).

Apesar de no instrumento AGREE II não constar um padrão que demonstre se uma dada diretriz como um todo deve ou não ser recomendada, como forma de tornar a avaliação mais objetiva neste ponto, convencionou-se neste estudo que o domínio três, rigor de desenvolvimento, seria o principal padrão para avaliação geral do protocolo.



Assim como outros autores adotaram, as avaliações teriam um valor mínimo superior a 50% para esse domínio.

Citando Santana *et al* (2018), é preciso que o trabalho tenha um mínimo de pontuação superior à 50 % no “rigor desenvolvimento” e em mais outros dois domínios a fim de ser “recomendado” em sua avaliação geral. Já aqueles trabalhos com nota entre 30 e 50% no referido domínio, além de pontuações acima de 50% em dois outros domínios, estariam classificados na avaliação geral como “recomendados, com modificações”. Não obstante, os protocolos que obtivessem pontuações inferiores a 30 % no domínio 3 estariam classificados como “não recomendados”.

## **4.2. Resultados e Discussão**

### **4.2.1. Características Gerais dos Protocolos**

O processo de pré-seleção constou de 183 publicações (figura 2). Foram excluídos estudos com protocolos voltados a outros tipos de intervenções, não farmacológicas (ablação por cateter, uso de cardiodesfibriladores implantáveis) ou sem a amiodarona; que abordam arritmias específicas; ou grupo/populações específicas como gestantes, lactentes, infantes, idosos ou com comorbidades primárias e específicas. Outro critério foi o idioma, sendo excluídos estudos que não estivessem em inglês, português ou espanhol. Por fim, quanto ao tipo de estudos, aqueles que não tivessem o formato compatível com um protocolo clínico.

Na primeira busca foram encontrados doze estudos, os quais foram selecionados para leitura de seus títulos e resumos, e, dentre esses, somente um permaneceu para ser lido na íntegra, sendo retirados os outros onze estudos conforme os critérios de exclusão acima estabelecidos. Os onze estudos tiveram sua exclusão em virtude de intervenções não farmacológicas (seis), população específica ou comorbidades específicas (quatro), e ser um simpósio (um).

Já a segunda pesquisa gerou inicialmente 171 estudos, dos quais onze foram selecionados para leitura de títulos e resumos apenas, porém, conforme os critérios de exclusão, desses foram lidos na íntegra apenas três, porquanto oito estudos foram excluídos nesta etapa por conta de idiomas japônês (dois), em idioma alemão (dois), em idioma dinamarquês (dois), e por serem focados em populações específicas (dois).

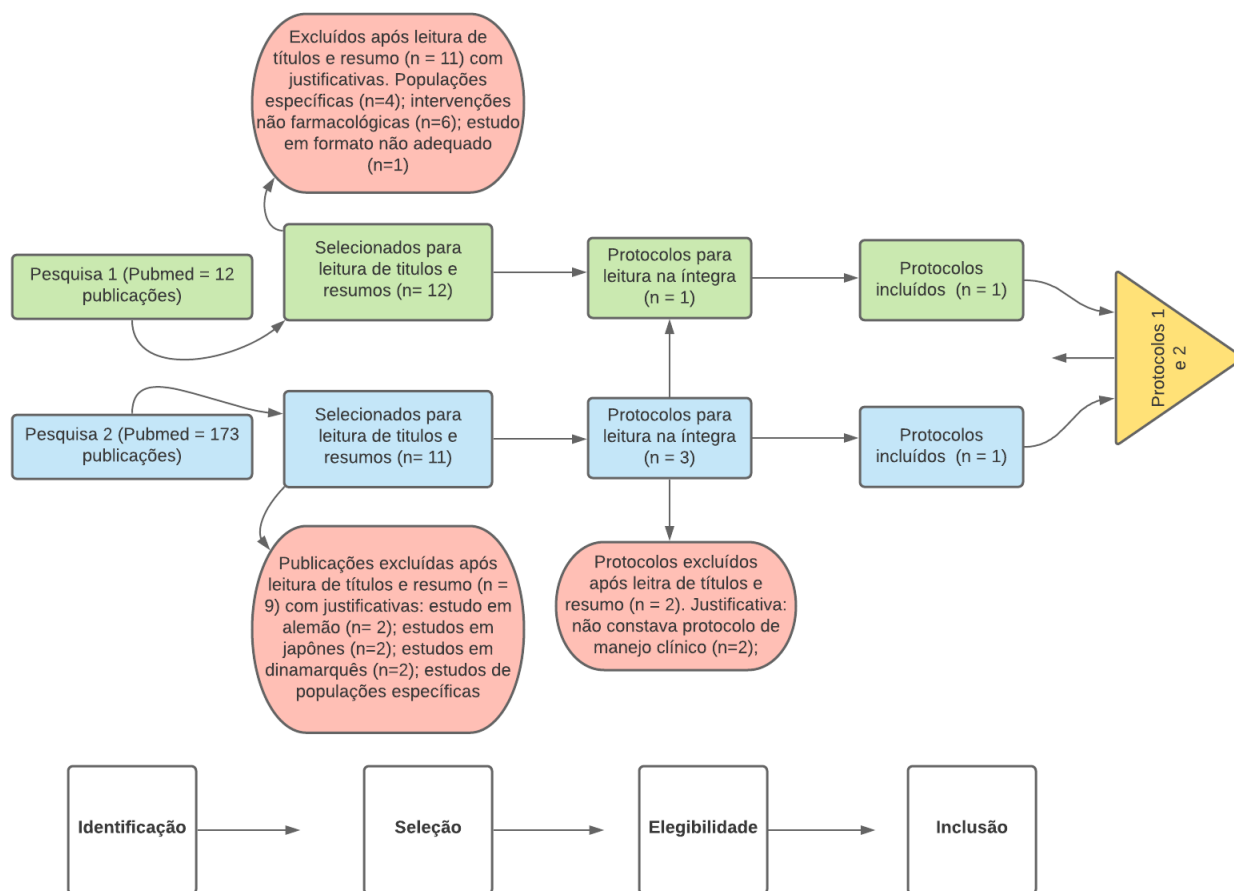
Assim, das duas pesquisas (tabela 1), sobraram quatro estudos, os quais foram lidos na íntegra, porém, dois deles não tinham discriminados manejos clínicos dos pacientes em uso crônico de amiodarona em sua composição, assim sendo excluídos da avaliação. Vale citar que, durante a busca foi notada uma carência de publicações nesse sentido não só para a amiodarona como para outras drogas antiarrítmicas. Destarte, na etapa de elegibilidade, foram incluídos efetivamente os dois trabalhos dotados de protocolos a serem avaliados e ambos são revisões.

**Tabela 1:** Caraterísticas gerais das protocolos de monitoramento do uso crônico de amiodarona

Acrônimo	Protocolo Selecionado	Ano de publicação	Instituição	País	Versão	População (adulto/criança)	Sistema de classificação de recomendação
PC 1	<i>Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone</i>	2016	Texto	EUA	2ª	Ambos	Nenhum
PC 2	<i>Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians</i>	2020	Nenhuma	Suíça	1ª	Ambos	Nenhum. Somente uma recomendação classificada por SORT

**Tabela 1.** Caraterísticas gerais dos protocolos de monitoramento do uso crônico de amiodarona.

**Fonte:** o autor.



Fonte: autor

**Figura 2.** Fluxograma da identificação, seleção e inclusão das diretrizes para avaliação.

**Fonte:** o autor.

#### 4.2.2. Avaliação da qualidade dos protocolos: avaliação geral

As avaliações de cada um dos protocolos deste estudo serão expressas com valores variando de 0 a 100 na forma de índices de qualidade para cada um dos domínios anteriormente informados (tabela 2). Nesta etapa, pode-se observar a eficácia da metodologia AGREE II devido ao seu potencial de identificar pontos frágeis na elaboração de diferentes tipos de protocolos e diretrizes clínicas em diversos tipos de orientações de cuidado ao paciente.

Os avaliadores deste estudo, conforme orientação de Santana *et al.* (2018), analisaram a recomendação ou não das diretrizes. Assim sendo, foi dado maior enfoque ao terceiro domínio, rigor de desenvolvimento, o qual seria o principal fator da avaliação. Sua relevância e maior quantidade de itens/parâmetros justifica essa questão. Dessa forma, ambos os protocolos obtiveram algum grau de recomendação, segundo análise global dos itens do AGREE II, a saber, o protocolo 1 (PC 1), “*Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone*”, sendo avaliado como “recomendado, com alterações”, tal qual o protocolo 2, PC 2, “*Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians*”, conforme os valores alcançados na tabela 1. (SANTANA, 2018)

	D M 1	D M 2	D M 3	D M 4	D M 5	D M 6
PC 1 (2016)	0, 6 6	0, 2 0	0, 3 4	0, 4 8	0, 3 3	0 , 5 8
PC 2 (2020)	0, 5 7	0, 2 9	0, 3 8	0, 6 1	0, 4 0	0 , 3 6

**Tabela 2.** Avaliação global dos domínios dos protocolos clínicos de uso crônica de amiodarona. Legenda: PC 1 (protocolo clínico 1); PC 2 (protocolo clínico 2); DM (domínio 1); DM 2 (domínio 2); DM 3 (domínio 3); DM 4 (domínio 4); DM 5 (domínio 5); DM 6 (domínio 6).

**Fonte:** o autor

#### 4.2.3. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 1 - escopo e finalidade

O objetivo de tal domínio é a verificação se os objetivos dos protocolos, as questões de saúde tratadas e a população-alvo estão descritas de forma direta e compreensível ao leitor. Neste domínio, em ambos os protocolos, as notas foram razoáveis, e os autores conseguiram passar a proposta que queriam abordar em seus artigos de forma

minimamente satisfatória à população-alvo, a saber, os profissionais de saúde envolvidos com cuidados a pacientes portadores de quadros arrítmicos.

Em ambos os trabalhos, foram encontradas redações inteligíveis e fluidas, e sobretudo, com clareza, são descritos os objetivos de sua elaboração e quais as questões de saúde abordadas no desenvolvimento dos temas. A população-alvo é descrita nos artigos, porém, de maneira mais clara no primeiro protocolo conforme avaliadores.

O segundo item do domínio -- envolvimento das partes interessadas -- também obteve boas notas dada a facilidade de discriminar no texto as indicações clínicas da amiodarona em ambos os trabalhos, mas os dois não descreveram suficientemente ambientes ou contextos de cuidados de saúde, os quais poderiam afetar as recomendações potencialmente. Aparentemente, essa foi uma decisão feita de modo a tornar os protocolos o mais abrangente possível.

Já o terceiro item -- rigor do desenvolvimento -- a respeito da descrição específica da população ao que o protocolo se destina, abaixou as notas deste domínio para ambos os protocolos por não se deterem muito nas descrições dos pacientes, já que são trabalhos com protocolos mais genéricos sobre quadros arrítmicos tratados com amiodarona.

#### **4.2.4. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 2 - envolvimento das partes interessadas**

Nesta etapa, as características como composição da equipe elaboradora e grau de especialização dos envolvidos são observadas. O primeiro estudo teve pontuações muito baixas a este respeito, tal qual o segundo protocolo. O primeiro alcançou 0,20 de pontuação, seguido de 0,29 pelo segundo.

Nas avaliações, ficou patente o caráter uniprofissional na elaboração do primeiro protocolo, enquanto o segundo já contava com profissionais farmacêuticos na elaboração, além dos médicos especialistas. Não se descreveram também os papéis dos membros no desenvolvimento do protocolo. E outro fator que pendeu para abaixar as notas foi a não abordagem de considerações ou preferências de pacientes, fator esse não apresentado em ambas as obras.

Na função de revisões e protocolos, ambas as obras tinham públicos pretendidos gerais, ou seja, profissionais clínicos envolvidos no cuidado de pacientes em uso de

amiodarona. Suas indicações de como poderiam subsidiar esses profissionais também foram suficientemente claras para os dois protocolos.

É sabido que a colaboração de diferentes categorias de profissionais de saúde, como médicos, farmacêuticos e odontólogos, pode ser útil tanto para uma maior conexão e troca de informações entre os profissionais que revisam evidências quanto para aumentar a diversidade de usuários-alvo capacitados a cuidar dos pacientes com as condições clínicas/ patologias abordadas.

Não terem sido levadas em consideração as visões dos pacientes em nenhum dos protocolos faz com que questões divergentes entre a ótica dos profissionais e pacientes possam passar despercebidas. Situações essas não somente contribuem para a qualidade das recomendações como auxiliam a implementar o protocolo e incrementam a adesão a ele. (VAN DE BOVENKAMP, 2009).

Como forma de tornar o processo mais transparente, também é de bom tom que se deem boas informações sobre os profissionais elaboradores dos protocolos. Isto porque, frequentemente levantam-se questões relativas à estrutura monopolizada da área de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e também estranhas suspeitas de “lobby”/influência das indústrias farmacêuticas sobre os desenvolvedores de protocolos e diretrizes clínicas. Ambos os protocolos trazem essas informações. (SANTANA, 2018).

#### **4.2.5. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 3 - rigor do desenvolvimento**

O terceiro domínio -- rigor do desenvolvimento -- foi o segundo com piores notas, 34 % e 38 %, respectivamente, para cada um dos protocolos avaliados. O racional por trás desse insucesso foi a falta de critérios-chave importantes nos itens do instrumento como: descrição da metodologia de busca de evidências; critérios de seleção de evidências (inclusão e exclusão); mostra dos pontos fortes e limitações das evidências; clareza da elaboração das recomendações; revisão externa por *experts* antes de publicação; presença de método para o fim de atualização do protocolo.

Supõe-se que haja, especialmente para o primeiro protocolo por ser uma atualização de outro artigo/revisão de 2007, documentos separados ou mesmo apêndices não indicados no texto, tratando da metodologia de revisão do protocolo para atualizações. Também é

plausível conjecturar que a literatura mais relevante na atualidade ou parte dela não tenha sido levada em consideração dada a falta de transparência. (AGREE, 2010).

#### **4.2.6. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 4 - clareza da apresentação**

Esse domínio foi o que apresentou maiores notas de modo geral. A linguagem foi de caráter objetivo, científico e de fácil compreensão. Lançou-se mão de diversas tabelas/quadros, que resumiam e tornavam as recomendações mais objetivas e identificáveis durante a leitura. Há, contudo, casos em que recomendações pontuais carecem de especificidade. Sobre as diferentes opções de abordagem das condições clínicas tratadas, esse item tem menor valor dado ao escopo restrito a uma droga da farmacoterapia antiarrítmica.

#### **4.2.7. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 5 – aplicabilidade**

Neste domínio as notas também foram abaixo de 50%, sendo que muito disso deve-se à pouca consideração sobre recursos decorrentes da aplicação das recomendações de tratamento e de monitoramento da farmacoterapia com amiodarona; baixo aconselhamento sobre formas de implementar as recomendações no cuidado; e sem muitas descrições de barreiras, embora tenham uso de facilitadores para seguimento do protocolo/recomendações.

Contudo, como o foco é o monitoramento para ambas as publicações, apresentam-se vários critérios bem definidos para seu acompanhamento e emprego nos pacientes de modo bem competente. Não se tem também grande abordagem sobre critérios de avaliação de aderência às recomendações, exceto por uma proposição de acompanhamento farmacoterapêutico por farmacêutico a fim de aumentar a adesão às recomendações e monitoramento por parte dos profissionais e pacientes.

#### **4.2.8. Avaliação da qualidade dos protocolos: domínio 6 - independência editorial**

Aqui se avaliou o grau de confiabilidade e equidade presente nos protocolos sob avaliação. Suas pontuações foram baixas, mas, comparativamente a outros domínios, obteve notas gerais inferiores somente aos domínios 1 e 4, respectivamente.

Foram fornecidas declarações nos textos de que não haveria nenhum autor com conflitos de interesse para com os respectivos protocolos elaborados. Porém nenhum dos estudos trouxe algum documento anexo ou referenciado com declarações assinadas de ausência de interesse, o que é um procedimento importante no aspecto de transparência e metodologia para diretrizes e protocolos clínicos mais imparciais e confiáveis. É informado em ambos os protocolos que não houve órgão/instituição financiadora, contudo não foram informadas as fontes de financiamento não organizacionais. (KREDO, 2016; DE GODOI, 2016).

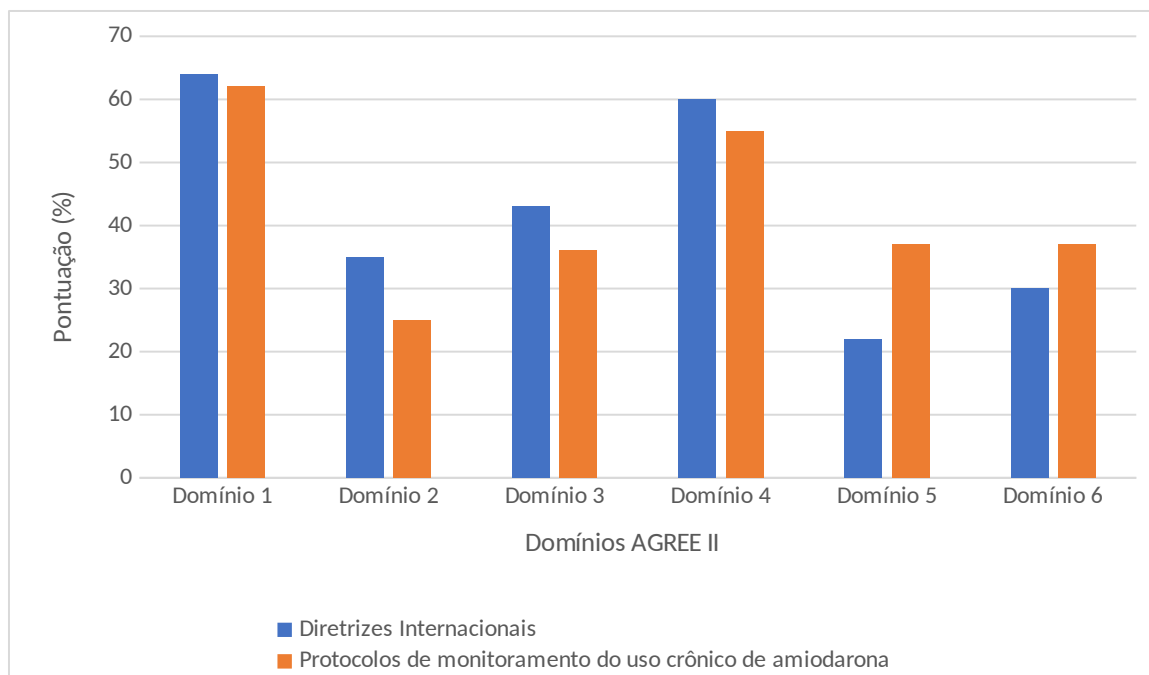
#### **4.2.9. Avaliação da qualidade dos protocolos: comparação internacional**

Por mais que se tenha feito uma adaptação do método AGREE II para avaliar dois protocolos clínicos e não diretrizes clínicas, de forma a enriquecer a análise, foi também verificado como os protocolos analisados no presente trabalho se situavam em contraposição com a situação das diretrizes mundiais em aspecto amplo. Os índices de qualidade por domínios do método AGREE II obtidos por Alonso-Coello *et al.* (2010), foram coletados por meio de revisão sistemática de estudos de todo o mundo, com a soma de análise de 626 diretrizes distintas publicadas desde 2003. Então, comparou-se com ambos os protocolos aqui analisados, gerando, a seguir a figura 3.

Conforme avaliação, pode-se observar que os protocolos de monitoramento do uso crônico de amiodarona até superam a média das diretrizes no quesito de aplicabilidade, porém, tem resultados inferiores em todos os outros aspectos avaliados pelos domínios da ferramenta AGREE II, inclusive o domínio mais crítico, de rigor do desenvolvimento.

As principais diferenças nas avaliações são justamente nos domínios 2 e 3 (interesse das partes interessadas e rigor do desenvolvimento). Desta forma, há o que se desenvolver e melhorar nesse sentido quanto aos protocolos, torná-los mais transparentes e envolvendo mais profissionais de áreas diferentes da saúde na elaboração das recomendações.





**Figura 3.** Os índices de qualidade dos domínios do AGREE II em comparativo com as diretrizes internacionais de Alonso-Coello et al. (2010).

**Fonte:** o autor com base no estudo realizado por Alonso-Coello et al. (2010).

#### 4.2.10. Grau de recomendação e nível de evidência baseados nos protocolos clínicos

Os protocolos não classificaram suas 74 recomendações (45 recomendações de “*Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone*” e 29 de “*Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians*”) identificadas com base em nível de evidência, sendo que somente outra recomendação, no protocolo 2, teve relatada a classe de recomendação cabida. Identificaram-se 75 recomendações nos dois trabalhos.

A classificação das recomendações consta de um método prático e objetivo para trazer ao leitor o nível de confiança das recomendações, assim orientando-o na prática assistencial, conforme preconiza-se na Saúde Baseada em Evidências; e é importante para que os protocolos tenham maior confiabilidade em suas recomendações.

Todas as recomendações são voltadas ao tratamento devido ao escopo das revisões ser específico, referindo indicações clínicas da amiodarona, reações adversas e interações com seus respectivos manejos nos pacientes de uso prolongado do antiarrítmico.

### **4.3. Perspectivas e possibilidades**

Em suma, foram achadas falhas metodológicas nos protocolos de monitoramento do uso crônico de amiodarona o que demonstra as razões de terem sido obtidos tais resultados em suas avaliações.

O método AGREE II teve sensibilidade para várias das prerrogativas analisadas dentro dos artigos, embora alguns quesitos tenham sido de difícil análise, por exemplo, por se tratar de protocolos específicos e voltados a somente um antiarrítmico (item 16, sobre diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estarem claramente apresentadas) ou por conta da negligência e falta de informação (item 22, a respeito do financiamento da diretriz/protocolo e independência editorial).

A falta de rigor da metodologia, especialmente, na seleção de evidências científicas e nos critérios de transparência são fatores que devem ser questionados e ajustados por conta da influência que tais protocolos possam ter na prática de saúde, a fim de que os pacientes com doenças cardíacas arritmogênicas tenham mais efetividade e segurança de suas terapias.

E, concluindo, é patente a necessidade de, para além das revisões, a elaboração de novos protocolos, seguindo metodologias mais adequadas, talvez com grupos populacionais mais específicos em razão de comorbidades prevalentes em pessoas com arritmias ou, por exemplo, idosos, tipo de paciente em que há grande prevalência desses acometimentos.

## 5. CONCLUSÃO

Amiodarona, quando estudada, implica uma série de conhecimentos para seu correto manejo em situações clínicas. Há questões amplas e complexas no que tange às suas indicações, mecanismos de ação, toxicidades e, até, dosagens.

O presente trabalho serviu de modo a sumarizar muitos desses saberes e, ainda que faltem avaliação de grupos específicos de pacientes e também de condições clínicas a serem analisadas em conjunto, muito pode ser abordado. Assim, funciona como ferramenta de atualização dos profissionais atuantes no Hospital Universitário de Brasília e outras instituições.

Quanto à parte de avaliação das diretrizes, pode ser notado que ainda falta uma densidade maior de protocolos para serem produzidos sobre o manejo farmacológico com amiodarona. Foram encontrados poucos protocolos e eles ainda deixam a desejar em vários aspectos importantes de metodologia e transparência.

Tal análise independe da não homogeneidade obtida com os resultados do Instrumento AGREE II, já que a ferramenta serve de referência e roteiro para os pontos que são relevantes, talvez até fundamentais, para a confiabilidade e efetividade de textos de caráter científico que contenham recomendações práticas como é o caso protocolos e diretrizes.

E, por fim, tal revisão pode servir de base para que o serviço lance mão de ferramentas próprias para o acompanhamento farmacoterapêutico tanto a nível ambulatorial quanto a nível hospitalar, facilitando o trabalho dos profissionais e tornando o cuidado também mais efetivo. Um exemplo são as ferramentas propostas no anexo I e anexo II deste trabalho para emprego em tais circunstâncias.

## 6. Referências

ALONSO-COELLO, P.; IRFAN, A.; SOLÀ, I. *et al.* The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. **Qual Saf Health Care**, Inglaterra, 2010, dezembro, v. 19, n. 6, p.19-58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127089/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

BARDY, G. H.; LEE, K. L.; MARK, D. B.; POOLE, J. E.; PACKER, D. L.; BOINEAU, R.; DOMANSKI, M.; TROUTMAN, C.; ANDERSON, J.; JOHNSON, G.; MCNULTY, S. E.; CLAPP-CHANNING, N.; DAVIDSON-RAY, L. D.; FRAULO, E. S.; FISHBEIN, D. P.; LUCERI, R.M; IP, JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. **N Engl J Med**, Inglaterra, 2005, janeiro, v. 352, n. 3, p. 225–237. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15659722/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

BEN-DAVID, A. Comparison of classification accuracy using Cohen’s Weighted Kappa. **Expert Syst Appl Journal**, [s.i.], 2008, fevereiro, v. 34, p. 825-832. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/222613384\\_Comparison\\_of\\_classification\\_accuracy\\_using\\_Cohen%27s\\_Weighted\\_Kappa](https://www.researchgate.net/publication/222613384_Comparison_of_classification_accuracy_using_Cohen%27s_Weighted_Kappa). Acesso em: 20 dez. 2020.

BOUWERS, M.; KHO, M. E.; BROWMAN, G.P.; CLUZEAU, F.; FEDER, G.; FERVERS, B.; HANNA, S.; MAKARSKI, J. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. **CMAJ**, Canadá, 2010, dezembro, v. 182, n. 18, p. 182:839-842. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603348/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

BRUGADA, J.; KATRITSIS, D. G.; ARBELO, E.; ARRIBAS, F.; BAX, J.J.; BLOMSTRÖMLUNDQVIST, C., *et al.* ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). **Eur. Heart. J.**, Inglaterra, 2020, fevereiro, v. 42, n. 5, p. 655-720. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504425/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

CHANG, S. H.; CHOU, I. J.; YEH, Y. H.; CHIOU, M. J.; WEN, M. S.; KUO, C.T.; SEE, L. .; KUO, C.F.; Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. **Journal of the American Medical**

**Association — JAMA**, Taiwan, 2017 outubro, v. 318, n. 13, p. 1250-1259. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973247/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

CONNOLLY, S. J.; DORIAN, P.; ROBERTS, R.S., *et al.* Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. **Journal of the American Medical Association — JAMA**, [s. i.], 2006; janeiro, v. 295, n. 2, p. 165-171. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/202178>. Acesso em: 20 dez. 2020.

MOLINO, C. G. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; Ribeiro, E.; DE MELO D.O. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: A systematic assessment of methodological quality and transparency. **PLoS One**, Brasil, 2016, novembro, v. 11, p. 1-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166367>. Acesso em: 20 dez. 2020.

EPSTEIN, A.E.; OLSHANSKY, B.; NACARELLI, G.V.; KENNEDY, J. I.; MURPHY, E.J.; GOLDSCHALER, N. Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. **The American Journal of Medicine**, Estados Unidos, 2016, maio, v. 129, n 5, p. 468-475. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497904/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

GIFFONI, R.; TORRES, R.M.; Breve História da Eletrocardiografia. **Rev. Med. Minas Gerais**, Brasil, 2010, [s. i.], v. 20, n. 2, p. 263-270. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/323>. Acesso em: 20 dez. 2020.

HAMILTON, D.N.; ANDKEOLYAR S, L. H.; DESAI, P.; EVANS, J...; HAUSCHILD, C.; CHOKSI, D.; ABUDAYYEH, I. Amiodarone: a Comprehensive Guide for Clinicians. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, 2020, março, n. 20, p. 549-558. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40256-020-00401-5#citeas>. Acesso em: 20 dez. 2020.

HUDZIK, B.; ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA, B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. **Intern Emerg Med**, Itália, 2014, dezembro, v. 9, n. 8, p. 829-839. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25348560/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

JANUARY, C. T.; WANN, L. S.; ALPERT, J. S., *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. **Circulation**, Estados Unidos, 2014, dezembro, v. 130, n. 23, p. 2072 – 2104. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000040>. Acesso em: 20 dez. 2020.

KASHIMA, A.; FUNAHASHI, M.; FUKUMOTO, K.; *et al.* Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. **Biol. Pharm. Bull.**, Japão, 2005, outubro, v. 28, n. 10, p. 1934-1938. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204949/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

KEDIA, R.; SAEED, M. Implantable cardioverter-defibrillators: indications and unresolved issues. **Tex. Heart Inst. J.**, Estados Unidos, 2012, v. 39, n. 3, p. 335-341. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368443/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

KREDO, T.; BERNHARDSSON, .; MACHINGAIDZE, S.; YOUNG, T.; LOUW, Q.; OCHODO, E., *et al.* . Guide to clinical practice guidelines: The current state of play. **Int J Qual Health Care**, [s. i.], 2016, fevereiro, v. 28, n. 1, p. 122-128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796486/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

KUCK, K. H.; CAPPATO, R.; SIEBELS, J.; RÜPPEL, R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). **Circulation**, Estados Unidos, 2000, agosto, v. 102, n. 7, p. 748-754. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942742/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

MARK, D. B.; NELSON, C. L.; ANSTROM, K. J.; AL-KHATIB, S.M.; TSIATIS, A. A.; COWPER, P. A.; CLAPP-CHANNING, N. E.; DAVIDSON-RAY, L.; POOLE, J. E.; JOHNSON, G.; ANDERSON, J.; LEE, K. L.; BARDY, GHSCD-HeFT INVESTIGATORS. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). **Circulation**, Estados Unidos, 2006, julho, v. 114, n. 2, p. 135-142. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818817/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

MCGIN, T.; WYVER, PC.; NEWMAN, T. B; KEITZ, S.; LEIPZIG, R.; GUYATT,, G. Tips for teachers of evidence-based medicin: 3. Understanding and calculating kappa. **CMAJ**, Canadá, 2004, novembro, v. 171, n. 11, p. 1-9.

Disponível em:

<https://www.cmaj.ca/content/suppl/2005/03/01/171.11.1369.DC1/tips3-online.pdf>.

Acesso em: 20 dez. 2020.

MUJOVIĆ, N.; DOBREV, D.; MARINKOVIC, M.; RUSSO, V.; POTPARA, T. S. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. **Pharmacological Research**, Holanda, 2020, janeiro, v. 151, p. 104521. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756386/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

NASCIMENTO, N. R. F., *et al.* Drogas Antiarrítmicas – Da Quinidina ao Vernalakan. **Revista Cearense de Cardiologia. Brasil**, 2018, agosto, [s. i.], p. 23-51. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/ce/pdf/revista-cearense-anoXIV-agosto2018.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2020.

NUNES, D. S. V. **Evidência de efeitos cancerígenos e anticancerígenos associados à Amiodarona**. Tese de Mestrado, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2015. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/5106>. Acesso em: 20 dez. 2020.

PARK, H.; KIM, H. Adverse effects of long-term amiodarone therapy. **Korean J. Intern. Med.**, Coreia, 2014, agosto, v. 29, n. 5, p. 571-573. Disponível em: <https://www.kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2014.29.5.571>. Acesso em: 20 dez. 2020.

RODEN, D. M. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. **Heart**, Inglaterra, 2000, setembro, v. 84, n. 3, p. 339-346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10956304/>. Acesso em: 20 dez. 2020 .

ROSENBAUM, M. B.; CHIALE, P. A.; RYBA, D.; ELIZARI, M. V. Control of tachyarrhythmias associated with WolffParkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. **Am. J. Cardiol.**, [s. i.], 1974, agosto, v. 34, n. 2, p. 215-223. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002914974902008>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SANTANA, R. S.; LUPATINI, E. D. O.; ZANGHELINI, F.; RONSONI, R. D. M.; RECH, N.; LEITE, S. N. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. **PLoS One**. Brasil, 2018, outubro, v. 13, n. 10, p. 1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204723>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SANTANGELI, P.; DI BIASE, L.; BURKHARDT, J. D.; BAI, R.; MOHANTY, P.; PUMP, A., *et al.* Examining the safety of amiodarone. **Expert Opin. Drug Saf.**, Inglaterra, 2012, março, v. 11, n. 2, p. 191–214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22324910/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SIDDALL, R.; BAKER, L. H. The appropriate use of amiodarone. **British Journal of Healthcare Management**, Inglaterra, 2011, Feb, v. 17, n. 3, p. 120-123. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/bjhc.2011.17.3.120>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SINGH, B. N.; *et al.* Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, 2005, maio, v. 352, n. 18, p. 1861-1872. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041705>. Acesso em: 20 dez. 2020.

STEFFEL, J.; VERHAMME, P.; POTPARA, T. S.; ALBALADEJO, P.; ANTZ, M.; DESTEGHE, L.; HAEUSLER, K. G.; OLDGREN, J.; REINECKE, H.; ROLDAN-SCHILLING, V.; ROWELL, N.; SINNAEVE, P.; COLLINS, R.; CAMM, A. J.; HEIDBUCHER, H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary, Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*, Inglaterra, 2018, abril, v. 39 n. 16, p. 1330-1393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562325/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SWEIDAN, A. J.; SINGH, N K; DANG, N.; LAM, V.; DATTA, J. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity - A Frequently Missed Complication. **Clin Med Insights Case Rep**, Estados Unidos, 2016, outubro, v. 9, n. 9, p. 91-94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773995/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

TAVARES, A. B. W.; PAULA, S. K.; VAISMAN, M.; TEIXEIRA, P. F. Amiodarona e tireotoxicose: relatos de casos. **Arq. Bras. Cardiol.**, Brasil, 2010, outubro, v. 95, n. 5, p. 122-124. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2010001500022](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001500022). Acesso em: 20 dez. 2020.

VAN COTT T. E.; YEHLE, K. S.; DECRANE, S. K.; THORLTON, J. R. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: Case study with syndrome analysis. **Heart Lung**, Estados Unidos, 2013, julho-agosto, v. 42, n. 4, p. 262-266. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835168/>. Acesso em: 20 dez. 2020.



VAN DE BOVENKAMP, H. M.; TRAPPENBURG, M. J. Reconsidering Patient Participation in Guideline Development. **Health Care Anal.**, Holanda, 2009, setembro, v. 17, n 3, p. 198-216. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101804/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

VARDAS, P. E., et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. **Chest**, Estados Unidos, 2000, junho, v. 117, n. 6, p. 1538-1545. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101804/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

VASSALLO, P.; TROHMAN, R. G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. **JAMA**, Estados Unidos, 2007, setembro, v. 298, n. 11, p. 1312-1322. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/208819>. Acesso em: 20 dez. 2020.

VYSKOCILOVA, E. H.; GRUNDMANN, M.; DURICOVA, J.; KACIROVA, I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, República Tcheca, 2017, março, v. 161, n. 2, p. 134-143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414390/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

WALDO, A. L.; CAMM, A. J.; DERUYTER, H.; *et al.* Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). **Am. J. Cardiol**, Estados Unidos, 1995, maio, v. 75, n. 15, p. 1023-1027. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7747682/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

WEI, A.; PENG, J.; GU, Z.; LI, J. QTc prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of fluoxetine and amiodarone in a patient with implantable cardioverter-defibrillator: case report and review of the literature. **Medicine**, Estados Unidos, 2017, dezembro, v. 96, n. 49, e9071. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29245320/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. Tratamento para as Arritmias Cardíacas. In: ZIPES, D.P.; LIBBY, P.B.R.O.; BRAUNWALD, E. **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 10. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2018, p. 1780-1875.

ZIMETBAUM, P. Amiodarone for atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**. Estados Unidos, 2007, março, v. 356, n. 9, p. 935–941. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmct065916>. Acesso em: 20 dez. 2020.

## 7. ANEXO I: Instrumento de orientação de paciente em uso crônico de amiodarona

<b>Orientações aos pacientes</b>	
<b>Órgãos</b>	<b>Manejo</b>
<b>Fígado</b>	Ao início do tratamento e a cada seis meses
<b>Tireóide</b>	TSH, T4 livre e T3 livre ao início do tratamento. TSH repete-se a cada seis meses
<b>Coração</b>	Monitoramento por eletrocardiograma (ECG) antes e depois do início da terapia. Deve ser repetido anualmente
<b>Olhos</b>	Ao início e avaliação oftalmológico anual, incluindo avaliação em biomicroscópio ocular
<b>Pulmões</b>	Teste de função pulmonar (incluindo DLco – medida da difusão de dióxido de carbono) no início, repetindo em caso de suspeita de toxicidade pulmonar.  Radiografia de tórax anualmente
<b>Pele</b>	Exame físico anual e uso de protetor solar. Evitar alta exposição solar/luz ultravioleta

Fonte: o autor

## 8. ANEXO II: Instrumento de monitoramento de pacientes em uso crônico de amiodarona

Monitoramento de terapia com amiodarona (profissionais)		
Paciente: _____  Dose: _____  _____	Necessidade de recomendação	
<b>EFEITOS ADVERSOS</b>	<input type="checkbox"/> Bradicardia <input type="checkbox"/> Constipação <input type="checkbox"/> Náusea <input checked="" type="checkbox"/> Descoloração da pele <input type="checkbox"/> Fotossensibilidade <input type="checkbox"/> Alterações visuais <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Ataxia	
<b>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</b>	<input type="checkbox"/> Flecainida <input type="checkbox"/> Disopiramida <input type="checkbox"/> Procainamida <input type="checkbox"/> Quinidina <input type="checkbox"/> Warfarina <input type="checkbox"/> Dabigatrana <input type="checkbox"/> Edoxabana <input type="checkbox"/> Azitromicina <input type="checkbox"/> Levofloxacino <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Digoxina <input type="checkbox"/> Diltiazem <input type="checkbox"/> Verapamil <input type="checkbox"/> Betabloqueadores <input type="checkbox"/> Fenitoína <input type="checkbox"/> Fluoxetina <input type="checkbox"/> Anestésicos <input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Atorvastatina <input type="checkbox"/> Sinvastatina <input type="checkbox"/> Doxorubicina <input type="checkbox"/> Lopinavir <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ritonavir <input type="checkbox"/> Indinavir <input type="checkbox"/> Sofosbuvir <input type="checkbox"/> Ledisnavir	
<b>ADESÃO</b>	<input type="checkbox"/> Avaliação de dose	
<b>CARDIOLÓGICOS (início e anual)</b>	<input type="checkbox"/> ECG (data:     )	<input type="checkbox"/>
<b>PULMONARES (início e anual)</b>	<input type="checkbox"/> Raio-x de tórax – no início e anualmente (data:     ) <input type="checkbox"/> DLCO – no início e depois à critério médico (data:     )	<input type="checkbox"/>
<b>OFTALMOLÓGICOS (início e anual)</b>	<input type="checkbox"/> Exames oftálmicos (data:     )	<input type="checkbox"/>
<b>ENDÓCRINOS (início e anual)</b>	<input type="checkbox"/> Testes de função tireoidiana: TSH, T3 T4 (data:     )	<input type="checkbox"/>
<b>MONITORAMENTO LABORATORIAL (início e semestral)</b>	<input type="checkbox"/> Perfil metabólico: K <sup>+</sup> creatinina, TGO/TGP (data:     ) <input type="checkbox"/> Mg <sup>+</sup> (data:     ) <input type="checkbox"/> TAP/INR, em caso de uso de varfarina (data:     )	<input type="checkbox"/>

Fonte: o autor